ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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).

Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 4 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 300 mg (2 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

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 meses a 11 años de edad
Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 meses 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 de edad
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.

Prurigo nodular (PN)

Dupixent está indicado para el tratamiento en adultos con prurigo nodular (PN) de moderado a grave que son candidatos para terapia sistémica.

Esofagitis eosinofílica (EEo)

Dupixent está indicado para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, con un peso mínimo de 15 kg, que no están adecuadamente controlados, son intolerantes o no son candidatos a la terapia con medicamentos convencionales (ver sección 5.1).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Dupixent está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (CEI), un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), o en combinación con un LABA y un LAMA si el CEI no es adecuado (ver sección 5.1).

Urticaria crónica espontánea (UCE)

Dupixent está indicado para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea de moderada a grave en adultos, adolescentes y niños (a partir de los 2 años), con respuesta inadecuada a los antihistamínicos H1 y que no han recibido terapia previa anti-IgE para la UCE.

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

Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad 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 de edad
La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 a 11 años de edad se especifica en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años de edad 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.

Niños de 6 meses a 5 años de edad
La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 meses a 5 años de edad se especifica en la Tabla 3.

Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg)	200 mg cada 4 semanas (C4S)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg)	300 mg cada 4 semanas (C4S)

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 de edad) 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 de edad
La dosis recomendada de dupilumab para pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad se especifica en la Tabla 4.

Tabla 4: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años de edad con asma

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	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, la dosis recomendada se proporciona 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). Se recomienda que las reducciones de esteroides se realicen 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.

Prurigo nodular (PN)

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.

Dupilumab se puede usar con o sin corticosteroides tópicos.

Los datos de ensayos clínicos de PN están disponibles para pacientes tratados hasta 24 semanas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para el PN.

Esofagitis eosinofílica (EEo)

La dosis recomendada de dupilumab para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, con un peso mínimo de 15 kg, se especifica en la Tabla 5.

Tabla 5: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad con EEo

Peso corporal	Dosis
15 kg a menos de 30 kg	200 mg cada dos semanas (C2S)
30 kg a menos de 40 kg	300 mg cada dos semanas (C2S)
40 kg o más	300 mg cada semana (CS)

Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

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

Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. No se ha estudiado la dosificación más allá de las 52 semanas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 52 semanas de tratamiento para la EPOC.

Urticaria crónica espontánea (UCE)

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.

Niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad)
La dosis recomendada de dupilumab para niños y pacientes adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la Tabla 6.

Tabla 6: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños y pacientes adolescentes de 6 a 17 años de edad con UCE*

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 30 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
30 kg a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada dos semanas (C2S)
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

*Para pacientes que pesan de 5 kg a menos de 15 kg la dosis recomendada es de 200 mg cada 4 semanas (C4S).

Niños de 2 a 5 años de edad
La dosis recomendada de dupilumab para niños de 2 a 5 años de edad se especifica en la Tabla 7.

Tabla 7: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 2 a 5 años de edad con UCE

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg cada cuatro semanas (C4S)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg cada cuatro semanas (C4S)

No se ha estudiado la dosificación de dupilumab más allá de las 24 semanas en pacientes con UCE. Después de 24 semanas, se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para la UCE.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de la pauta semanal, la dosis se debe administrar tan pronto como sea posible, empezando una nueva pauta en función de esta fecha.

Si se olvida una dosis de la pauta cada dos semanas, administre la inyección dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada y luego siga con la pauta original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, espere hasta la siguiente dosis de la pauta original.

Si se olvida una dosis de la pauta cada 4 semanas, administre la inyección dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada y luego siga con la pauta original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, administre la dosis, empezando una nueva pauta en función de esta fecha.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años) (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 y EEo a partir de 12 años de edad o en adultos con dermatitis atópica, RSCcPN, PN, EPOC o UCE (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con dermatitis atópica menores de 6 meses. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con un peso corporal < 5 kg. No hay datos disponibles.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con RSCcPN menores de 18 años. No hay datos disponibles.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con PN menores de 18 años. No hay datos disponibles.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con EEo menores de 1 año de edad, o con un peso corporal < 15 kg.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con EPOC menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con UCE menores de 2 años de edad.

Forma de administración

Vía subcutánea

La pluma precargada de dupilumab es para uso en adultos y pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad. La jeringa precargada de dupilumab es para uso en adultos y pacientes pediátricos a partir de 6 meses de edad. La pluma precargada de dupilumab no está diseñada para su uso en niños menores de 2 años de edad.

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.

Cada jeringa precargada o pluma precargada es para un solo uso.

Para las indicaciones que requieren una dosis inicial de 600 mg (ver Posología en la sección 4.2), administrar dos inyecciones consecutivas de 300 mg en diferentes lugares de inyección.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada inyección. Evitar 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. Proporcionar a los pacientes y/o cuidadores 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. En niños a partir de 12 años de edad, se recomienda que dupilumab se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños de 6 meses a menos de 12 años de edad, se recomienda que dupilumab se administre por un cuidador.

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 o EPOC

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

Corticosteroides

Se recomienda que no se interrumpa 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), 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 poliangeítis (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 poliangeítis, 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).

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 asma comórbida

Aconsejar a los pacientes que reciben dupilumab y que también tienen asma comórbida que no ajusten o interrumpan sus tratamientos de asma sin consultar con sus médicos. Monitorizar cuidadosamente a los pacientes con asma comórbida después de la interrupción de dupilumab.

Vacunaciones

El uso simultáneo de las vacunas vivas y vivas atenuadas con dupilumab se debe evitar, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia clínica. 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. No hay datos clínicos disponibles para respaldar una guía más específica para la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes tratados con dupilumab. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna TdaP y la vacuna meningocócica de polisacárido (ver sección 4.5).

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”.

Polisorbato 80 (E433)

Este medicamento contiene 4 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 300 mg (2 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

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 en dermatitis atópica, asma y RSCcPN son reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgia, herpes oral y eosinofilia. Se notificó una reacción adversa adicional de hematoma o equimosis en el lugar de la inyección en EEo, EPOC y UCE. Se notificaron reacciones adversas adicionales de induración en el lugar de la inyección y dermatitis en el lugar de la inyección en EPOC y UCE. Se notificaron reacciones adversas adicionales de erupción en el lugar de la inyección en EPOC. 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

Los datos de seguridad de dupilumab presentados en la Tabla 8 derivaron predominantemente de 12 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN. Estos estudios en los que participaron 4.206 pacientes que recibieron dupilumab y 2.326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado son representativos del perfil de seguridad general de dupilumab.

En la tabla 8 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8: Lista de reacciones adversas

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

* 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 periodo de tratamiento. En el estudio de dermatitis atópica OLE a largo plazo (AD-1225) a 5 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 y EPOC, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo. Entre los pacientes con RSCcPN y prurigo nodular (PN), la frecuencia de conjuntivitis fue mayor en dupilumab que en placebo, aunque menor que la observada en pacientes con dermatitis atópica. Entre los pacientes con EEo y UCE, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre los grupos de dupilumab y placebo. No hubo casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN, PN, EEo y UCE (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 5 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 en las indicaciones de dermatitis atópica, asma, RSCcPN, EPOC y UCE. 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 5 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225). En comparación con el placebo, no se observó aumento en los recuentos medios de eosinófilos en sangre en PN (PRIME y PRIME2). La media y la mediana de los recuentos de eosinófilos en sangre disminuyeron hasta cerca de los niveles basales o se mantuvieron por debajo de los niveles basales en la EEo y EPOC (BOREAS y NOTUS) durante el tratamiento del estudio.

Se observaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/µl) en < 3 % de los pacientes tratados con dupilumab y en < 0,5 % en los pacientes tratados con placebo (estudios SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST y VOYAGE, SINUS-24 y SINUS-52, PRIME y PRIME2, TREET Partes A y B, BOREAS y NOTUS; y Estudio A, B y C de CUPID).

Se observaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/µl) en el 8,4 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 0 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio AD-1539, con la mediana de recuentos de eosinófilos que desciende por debajo del nivel basal al final del periodo de tratamiento.

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 5 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.

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 PN. En el grupo de seguridad, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y el 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

La incidencia global de infecciones fue numéricamente mayor con dupilumab (32,0 %) en comparación con placebo (24,8 %) en la semana 24 en el grupo de seguridad del estudio EoE TREET (Partes A y B). La incidencia global de infecciones fue numéricamente mayor con placebo (41,2 %) en comparación con dupilumab (35,8 %) en el estudio EoE KIDS (Parte A). En el grupo de seguridad de 24 semanas, para el estudio EoE TREET (Partes A y B), se notificaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 0 % de los pacientes tratados con placebo. No se notificaron infecciones graves en el estudio EoE KIDS (Parte A). Las infecciones del tracto respiratorio superior compuestas por varios términos, incluidos, entre otros, COVID-19, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior, fueron numéricamente mayores con dupilumab (17,2 %) en comparación con placebo (10,3 %) en EoE TREET (Partes A y B), y con dupilumab (26,9 %) en comparación con placebo (20,6 %) en el estudio EoE KIDS (Parte A).

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 EPOC. Se notificaron infecciones graves en el 4,9 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 4,8 % 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 CUPID (A, B y C). En el grupo de seguridad, se observaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 0,5 % de los pacientes tratados con placebo. No se observaron infecciones graves en niños tratados con dupilumab en el estudio PKM16982.

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 adultos con PN que recibieron dupilumab 300 mg C2S durante 24 semanas, pacientes pediátricos (de 6 meses a 11 años de edad) con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 200 mg C2S, 200 mg C4S o 300 mg C4S durante 16 semanas y pacientes (de 6 a 11 años de edad) 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 5 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.

Aproximadamente el 1 % de los pacientes a partir de 1 año de edad con EEo que recibieron dupilumab 300 mg CS (> 40 kg), 300 mg C2S (≥ 30 kg a < 60 kg), 200 mg C2S (≥ 15 kg a < 30 kg) o 100 mg C2S (≥ 5 kg a < 15 kg) durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; las respuestas AAF no fueron ni persistentes ni neutralizantes.

Aproximadamente el 8 % de los pacientes con EPOC que recibieron dupilumab 300 mg C2S durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 3 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 3 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4,7 % de los pacientes adultos con UCE que recibieron dupilumab 300 mg C2S y pacientes adolescentes con UCE que recibieron dupilumab 300 mg o 200 mg C2S durante 24 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 0,5 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 1 % presentaron anticuerpos neutralizantes. Ningún paciente pediátrico de 2 a 11 años de edad con UCE que recibió dupilumab 200 mg C4S, 300 mg C4S o 200 mg C2S durante 24 semanas desarrolló una respuesta AAF positiva a dupilumab.

Independientemente de la edad o población, hasta el 7 % de los pacientes en los grupos placebo fueron positivos para anticuerpos a dupilumab; hasta el 3 % mostraron respuesta AAF persistente y hasta el 2 % 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

Adolescentes (12 a 17 años de edad)
La seguridad de dupilumab se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad 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.

Niños de 6 a 11 años de edad
La seguridad de dupilumab se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave (AD-1652). El perfil de seguridad de dupilumab con CET concomitantes en estos pacientes hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

Niños de 6 meses a 5 años de edad
La seguridad de dupilumab con CET concomitantes se evaluó en un estudio de 161 pacientes de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave, que incluyó un subgrupo de 124 pacientes con dermatitis atópica grave (AD-1539). El perfil de seguridad de dupilumab con CET concomitantes en estos pacientes hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica.

Dermatitis atópica de manos y pies
La seguridad de dupilumab se evaluó en 27 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de manos y pies de moderada a grave (AD-1924). El perfil de seguridad de dupilumab en estos pacientes hasta la semana 16 fue consistente con el perfil de seguridad de los estudios en adultos y pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores con DA de moderada a grave.

Asma

Adolescentes (12 a 17 años de edad)
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 pivotales de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

Niños de 6 a 11 años de edad
En niños de 6 a 11 años de edad 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 de edad con asma de moderada a grave, se notificó eosinofilia (eosinófilos en sangre ≥ 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.

La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en un estudio de extensión abierto (EXCURSION) en niños de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave que participaron previamente en VOYAGE. Entre los 365 pacientes que participaron en EXCURSION, 350 completaron 52 semanas de tratamiento y 228 pacientes completaron una duración acumulada de tratamiento de 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION). El perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab en EXCURSION fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio pivotal de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

EEo

Adolescentes (12 a 17 años de edad)
Un total de 99 adolescentes de 12 a 17 años de edad con EEo participaron en el estudio TREET (Partes A y B). El perfil de seguridad observado fue similar al observado en adultos.

Niños de 1 a 11 años de edad
La seguridad de dupilumab se evaluó en un ensayo de 101 niños de 1 a 11 años de edad con EEo (EoE KIDS Parte A). El perfil de seguridad de dupilumab en estos pacientes hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad con EEo.

A un total de 98 pacientes que completaron la Parte A se les dio la opción de participar en un periodo de extensión de tratamiento activo de 36 semanas (EoE-KIDS Parte B). El perfil de seguridad de dupilumab hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

Urticaria crónica espontánea

Adolescentes (12 a 17 años de edad)
La seguridad de dupilumab se evaluó en 12 adolescentes de 12 a 17 años de edad con UCE incluidos en CUPID (Estudio A, B y C). Se notificó un acontecimiento adverso en un adolescente tratado con dupilumab.

Niños (2 a 11 años de edad)
La seguridad de dupilumab se evaluó en 18 niños de 2 a 11 años de edad con UCE incluidos en PKM16982 y CUPID (Estudio A y C). Estos datos fueron generalmente consistentes con el perfil de seguridad observado en los pacientes con UCE tratados 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 meses a 17 años de edad 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, AD-1652 y AD-1539. 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 179 que completaron al menos 260 semanas del estudio. El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta 5 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.

El perfil de seguridad de dupilumab en niños con asma de 6 a 11 años de edad que participaron en el estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas (EXCURSION) fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio pivotal de asma (VOYAGE) durante 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.

Esofagitis eosinofílica

El perfil de seguridad de dupilumab hasta la semana 52 en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad (TREET Parte C) y en niños de 1 a 11 años de edad (EoE KIDS Parte B) fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24 en TREET Partes A y B y en la semana 16 en EoE KIDS Parte A.

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-4Rα/γc), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα). La IL-4 e IL-13 son los principales impulsores en la inflamación tipo 2 presente en enfermedades como la dermatitis atópica, el asma, la RSCcPN, el PN, la EEo, la EPOC y la UCE. 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 de edad) 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.

En pacientes con EPOC, el tratamiento con dupilumab disminuyó los biomarcadores de tipo 2, incluidas la FeNO y la IgE total en comparación con el placebo. Se observaron disminuciones en la FeNO en la semana 4. Estos efectos sobre los biomarcadores de tipo 2 se mantuvieron durante todo el tratamiento con dupilumab.

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 pivotales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) en 2.119 pacientes mayores de 18 años de edad 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 inyecciones subcutáneas (s.c.) de dupilumab administradas como 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); o 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. 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.

Variables
En los tres estudios pivotales, 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). Las variables secundarias claves y otras secundarias clínicamente relevantes se presentan en la Tabla 9.

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 Escala de Valoración Numérica (*Numerical Rating Scale*, NRS) del prurito fue de 7,4 cada semana; 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 del 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 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) y estudio con CET concomitantes de 52 semanas de duración (CHRONOS)

En SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS 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 (variable secundaria clave), en comparación con el grupo placebo (ver Tabla 9).

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab solo o con CET logró una rápida mejora en la NRS del prurito en comparación con el placebo o placebo + CET (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 2, $p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente).

Se observó un efecto persistente del tratamiento con dupilumab en el estudio CHRONOS hasta la semana 52 (ver Tabla 9).

Los resultados de eficacia para las variables coprimarias, secundarias clave y otras secundarias clínicamente relevantes para los tres estudios se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados de la eficacia de dupilumab en monoterapia en la semana 16 (GAC) y con CET [a] concomitantes en la semana 16 y en la semana 52

	SOLO 1 semana 16 (GAC)[b]		**SOLO 2 semana 16 (GAC)[b]**		**CHRONOS semana 16 (GAC)[h]**		**CHRONOS semana 52 (GAC semana 52)[h]**	
	Placebo	**Dupilumab 300 mg C2S**	**Placebo**	**Dupilumab 300 mg C2S**	**Placebo + CET**	**Dupilumab 300 mg C2S + CET**	**Placebo + CET**	**Dupilumab 300 mg C2S + CET**
Pacientes aleatorizados	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA de 0 o 1[c], % de pacientes que responden al tratamiento[d]	10,3 %	37,9 %[g]	8,5 %	36,1 %[g]	12,4 %	38,7 %[g]	12,5 %	36,0 %[g]
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento[d]	24,6 %	68,8 %[g]	22,0 %	65,2 %[g]	37,5 %	80,2 %[j]	29,9 %	78,7 %[j]
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento[d]	14,7 %	51,3 %[g]	11,9 %	44,2 %[g]	23,2 %	68,9 %[g]	21,6 %	65,2 %[g]
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento[d]	7,6 %	35,7 %[g]	7,2 %	30,0 %[g]	11,1 %	39,6 %[j]	15,5 %	50,6 %[j]
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 %[g] (2,50)	-15,4 % (2,98)	-44,3 %[g] (2,28)	-30,3 % (2,36)	-56,6 %[g] (3,95)	-31,7 % (3,95)	-57,0 %[i] (6,17)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento[d,e,f]	12,3 % (26/212)	40,8 %[g] (87/213)	9,5% (21/221)	36,0 %[g] (81/225)	19,7 % (59/299)	58,8 %[g] (60/102)	12,9 % (32/249)	51,2 %[g] (44/86)

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

[a]todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con corticosteroides tópicos y se les permitió el uso de inhibidores tópicos de la calcineurina.

[b]el grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

[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.

[d]los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

[e]el número de pacientes con prurito basal NRS ≥ 4 como denominador.

[f]una 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 ($p < 0,01$).

[g]valor-p < 0,0001, estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad.

[h]el 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.

[i]valor-p nominal = 0,0005

[j]valor-p nominal < 0,0001

En SOLO1, SOLO2 y CHRONOS se observaron resultados similares en pacientes que recibieron Dupilumab 300 mg CS.

La Figura 1a y la Figura 1b 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 en SOLO1 y SOLO2.

La Figura 2a y la Figura 2b 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 52 en CHRONOS.

Figura 1: Cambio medio porcentual respecto al momento basal en el EASI (Fig 1a) y en la NRS (Fig 1b) en SOLO 1[a] y SOLO 2[a] (GAC)[b]

Figura 1a. EASI SOLO 1 y SOLO 2

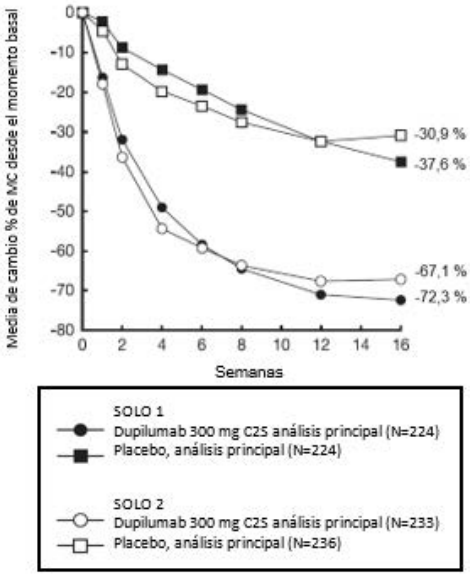
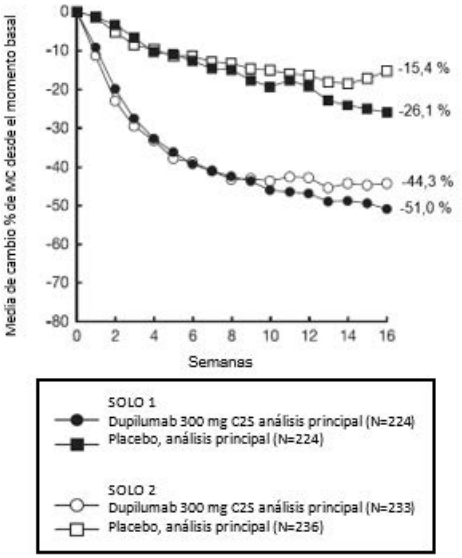


Figura 1b. NRS SOLO 1 y SOLO 2



MC = mínimos cuadrados
[a]En los análisis principales 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.

Figura 2: Cambio medio porcentual respecto al momento basal en el EASI y en la NRS del prurito en CHRONOS[a] (GAC semana 52)[b]

Figura 2a. EASI CHRONOS

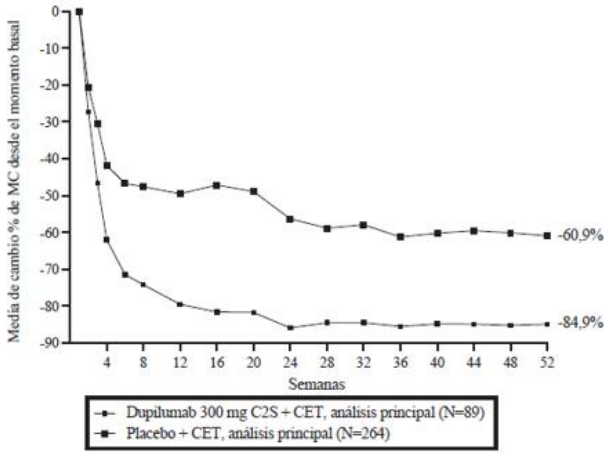
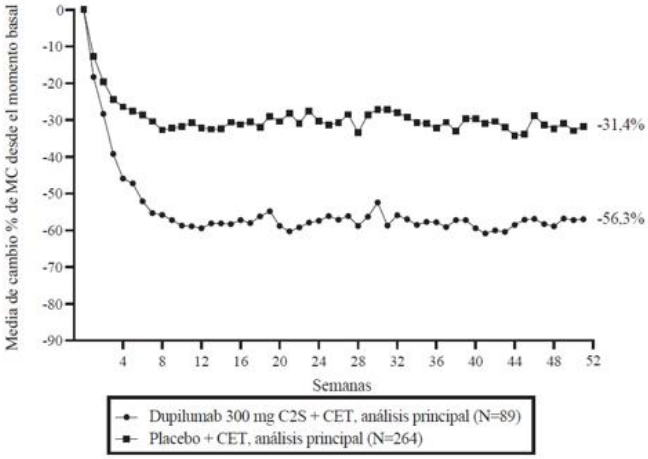


Figura 2b. NRS del prurito CHRONOS



MC = mínimos cuadrados

[a]En los análisis principales 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 los inmunosupresores) en SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS fueron coherentes con los resultados en la población general del estudio dentro de cada uno de estos estudios.

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 y la puntuación media basal del DLQI de 13,8.

La variable primaria (proporción de pacientes con EASI-75) y las variables secundarias para la semana 16 del estudio CAFE se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados de las variables primarias y secundarias en el estudio CAFE

	Placebo + CET	**Dupilumab 300 mg C2S + CET**	**Dupilumab 300 mg CS + CET**
Pacientes aleatorizados	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)
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, estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad).

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 11.

Tabla 11: 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 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)

†valor-p < 0,05; *valor-p < 0,01; **valor-p < 0,001; ***valor-p ≤ 0,0001 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad).

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, ansiedad y síntomas de depresión medidos por la HADS 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 (ver Tabla 12).

Del mismo modo, 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 (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resultados de las variables secundarias adicionales de dupilumab en monoterapia en la semana 16 y con uso concomitante de CET en la semana 16 y semana 52

	SOLO 1 Semana 16 (GAC)		**SOLO 2 Semana 16 (GAC)**		**CHRONOS Semana 16 (GAC)**		**CHRONOS semana 52 (GAC semana 52)**	
	Placebo	**Dupilumab 300 mg C2S**	**Placebo**	**Dupilumab 300 mg C2S**	**Placebo + CET**	**Dupilumab 300 mg C2S + CET**	**Placebo + CET**	**Dupilumab 300 mg C2S + CET**
Pacientes aleatorizados	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,3 (0,50)	-9,3[a] (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3[a] (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0[f] (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4[f] (0,57)
POEM, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,1 (0,67)	-11,6[a] (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2[a] (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7[f] (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2[f] (0,78)
HADS, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-3,0 (0,65)	-5,2[b] (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1[a] (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9[c] (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5[e] (0,71)
DLQI (≥ 4 puntos de mejora), % de pacientes que responden al tratamiento[d]	30,5 % (65/213)	64,1 %[f] (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 %[f] (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 %[f] (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 %[f] (68/85)
POEM (≥ 4 puntos de mejora), % de pacientes que responden al tratamiento[d]	26,9 % (60/223)	67,6 %[f] (150/222)	24,4 % (57/234)	71,7 %[f] (167/233)	36,9 % (115/312)	77,4 %[f] (246/318)	26,1 % (68/261)	76,4 %[f] (68/89)
Pacientes que alcanzaron una puntuación en HADS-ansiedad y HADS-depresión < 8, %[d]	12,4 % (12/97)	41,0 %[f] (41/100)	6,1 % (7/115)	39,5 %[f] (51/129)	26,4 % (39/148)	47,4 %[g] (73/154)	18,0 % (24/133)	43,4 %[g] (23/53)

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

[a]valor-p < 0,0001, [b]valor-p < 0,001, [c]valor-p < 0,05 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad).

[d]el número de pacientes con prurito basal DLQI, POEM y HADS como denominador.

[e]valor-p nominal < 0,05, [f]valor p-nominal < 0,0001, [g]valor-p nominal < 0,001

En SOLO 1, SOLO2 y CHRONOS se observaron resultados similares en pacientes que recibieron Dupilumab 300 mg CS.

Adolescentes con dermatitis atópica (de 12 a 17 años de edad)

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 de edad 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 dupilumab que se administró mediante inyecciones subcutáneas (s.c.), ya sea como: 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 cada dos semanas (C2S) para pacientes con un peso basal de ≥ 60 kg; o 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. 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, la mediana del peso 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 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.

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 13.

Tabla 13: 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 %[d]

	AD-1526(GAC)[a]	
	Placebo	**Dupilumab 200 mg (< 60 kg) y 300 mg (≥ 60 kg) C2S**
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	12,9 %	61,0 %[d]
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	8,2 %	41,5 %[d]
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	2,4 %	23,2 %[d]
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 %[d] (3,99)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 %[d] (3,43)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento[c]	4,8 %	36,6 %[d]
CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-5,1 (0,62)	-8,5[d] (0,50)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	19,7 %	60,6 %[e]
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-3,8 (0,96)	-10,1[d] (0,76)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	9,5 %	63,4 %[e]

[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 grupos de placebo y dupilumab, respectivamente).
[d] valor-p < 0,0001 (estadísticamente significativo frente a placebo con ajuste por multiplicidad).
[e] valor-p nominal < 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.

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 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.

Pacientes pediátricos (de 6 a 11 años de edad)

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 de edad, con DA grave 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 ≥ 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.

En este estudio, la edad media fue de 8,5 años, la mediana del peso 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.

Respuesta clínica

La Tabla 14 presenta los resultados por estratos de peso basal para las pautas posológicas autorizadas.

Tabla 14: 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)**
	≥ 15 kg	**≥ 15 kg**	**≥ 30 kg**	**≥ 30 kg**
IGA de 0 o 1[b], % de pacientes que responden al tratamiento[c]	32,8 %[f]	11,4 %	39,0 %[h]	9,7 %
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	91,0 %[f]	43,1 %	86,4 %[g]	43,5 %
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	69,7 %[f]	26,8 %	74,6 %[g]	25,8 %
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	41,8 %[f]	7,3 %	35,6 %[h]	8,1 %
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-82,1 %[f] (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 %[g] (3,61)	-48,3 % (3,63)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-54,6 %[f] (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 %[g] (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento[c]	50,8 %[f]	12,3 %	61,4 %[g]	12,9 %

CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-10,6 [f] (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8[g] (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	77,3 % [g]	38,8 %	80,8 %[g]	35,8 %
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-13,6 [f] (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6[g] (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	81,7 % [g]	32,0 %	79,3 %[g]	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.
[f] valor-p < 0,0001 (estadísticamente significativo frente a placebo con ajuste por multiplicidad).
[g] valores-p nominal < 0,0001
[h] valor-p nominal = 0,0002

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).

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 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.

Pacientes pediátricos (de 6 meses a 5 años de edad)

La eficacia y seguridad de dupilumab + CET en pacientes pediátricos se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1539) en 162 pacientes de 6 meses a 5 años de edad, con DA de moderada a grave (población analizada por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)) definida por una puntuación de ≥ 3 en la escala de IGA (escala de 0 a 4), una puntuación ≥ 16 en el EASI (escala de 0 a 72) y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 10. De los 162 pacientes, 125 pacientes tenían DA grave definida por una puntuación de 4 en la escala de IGA. Los pacientes aptos incluidos en este estudio habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica. La inclusión se estratificó por peso basal (≥ 5 a < 15 kg y ≥ 15 a < 30 kg).

Los pacientes en el grupo de dupilumab C4S + CET con peso basal de ≥ 5 a < 15 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg en el día 1, seguida de 200 mg C4S desde la semana 4 hasta la semana 12, y los pacientes con peso basal de ≥ 15 a < 30 kg recibieron una dosis inicial de 300 mg en el día 1, seguida de 300 mg C4S desde la semana 4 hasta la semana 12. 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 el estudio AD-1539, la edad media fue de 3,8 años, la mediana del peso fue de 16,5 kg, el 38,9 % de los pacientes eran mujeres, el 68,5 % eran de raza blanca, el 18,5 % eran de raza negra y el 6,2 % eran

asiáticos. Al inicio del estudio, la afectación media de la superficie corporal (SC) fue del 58,4 % y el 15,5 % habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos no esteroideos. También al inicio, la puntuación media en el EASI fue de 34,1 y el promedio semanal de la puntuación del peor picor diario fue de 7,6 en una escala de 0-10. En general, el 81,4 % de los pacientes tenían al menos una enfermedad alérgica comórbida; el 68,3 % tenía alergias alimentarias, el 52,8 % otras alergias, el 44,1 % tenía rinitis alérgica y el 25,5 % tenía asma.

Estas características basales de la enfermedad fueron comparables entre las poblaciones con DA de moderada a grave y grave.

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. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 ("aclaramiento total de la piel") o 1 ("aclaramiento casi total de la piel") en la semana 16.

Respuesta clínica

Los resultados de eficacia en la semana 16 para AD-1539 se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15: Resultados de la eficacia de dupilumab con CET concomitantes en AD-1539 en la semana 16 (GAC)[a]

	Dupilumab 200 mg (5 a < 15 kg) o 300 mg (15 a < 30 kg) C4S[d]+ CET (población ITT) (N=83)[a]	**Placebo + CET (población ITT) (N=79)**	**Dupilumab 200 mg (5 a < 15 kg) o 300 mg (15 a < 30 kg) C4S[d]+ CET (población con DA grave) (N=63)**	**Placebo + CET (población con DA grave) (N=62)**
IGA de 0 o 1[b, c]	27,7%[e]	3,9%	14,3%[f]	1,7%
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	68,7%[e]	20,2%	60,3%[g]	19,2%
EASI-75[c]	53,0%[e]	10,7%	46,0%[g]	7,2%
EASI-90[c]	25,3%[e]	2,8%	15,9%[h]	0%
EASI, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-70,0%[e] (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4%[g] (5,01)	-10,3% (5,16)
NRS del peor picor/rascado, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)*	-49,4%[e] (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8[g] (5,35)	0,5 (5,40)
NRS del peor picor/rascado (≥4 puntos de mejora)[c]*	48,1%[e]	8,9%	42,3%[i]	8,8%
NRS de la calidad del sueño del paciente, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)*	2,0[e] (0,25)	0,3 (0,26)	1,7[g] (0,25)	0,2 (0,25)
NRS del dolor en la piel del paciente, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)*	-3,9[e] (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4[g] (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)*	-12,9[e] (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6[g] (0,93)	-2,5 (0,95)

[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 (62 % y 19 % en los grupos de placebo y dupilumab, respectivamente) o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.
[d] En el día 1, los pacientes recibieron 200 mg (5 a < 15 kg) o 300 mg (15 a < 30 kg) de dupilumab.

[e]valores–p < 0,0001,[f]valor-p nominal < 0,05, [g]valor-p nominal < 0,0001,[h]valor-p nominal < 0,005, [i]valor-p nominal < 0,001
*Resultado notificado por el cuidador

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab + CET logró una rápida mejora en la NRS del peor picor/rascado (*Worst Scratch/Itch NRS*) en comparación con el placebo + CET (que se define como una mejora ≥ 4 puntos ya en en la semana 3, p nominal < 0,005) y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del peor picor/rascado siguió aumentando durante el periodo de tratamiento.

En este estudio, dupilumab mejoró de forma significativa la calidad de vida relacionada con la salud medida por el índice de calidad de vida dermatológica en niños (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) (en 85 pacientes de 4 a 5 años) y el índice de calidad de vida dermatológica infantil (*Infants' Dermatology Quality of Life Index*, IDQOL) (en 77 pacientes de 6 meses a 3 años). En la población analizada por intención de tratar (ITT), se observaron mayores cambios medios de MC en las puntuaciones del CDLQI y el IDQOL desde el momento basal hasta la semana 16 en el grupo de dupilumab + CET (-10,0 y -10,9) en comparación con el grupo de placebo + CET (-2,5 y -2,0), respectivamente (p<0,0001). Se observaron mejoras similares tanto en el CDLQI como en el IDQOL en la población con DA grave.

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. 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 el estudio AD-1539.

Dermatitis atópica de manos y pies (adultos y adolescentes)

La eficacia y seguridad de dupilumab se evaluó en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y controlado con placebo de 16 semanas de duración (AD-1924) en 133 adultos y pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de manos y pies de moderada a grave, definida por una puntuación en la escala de IGA (manos y pies) ≥3 (escala de 0 a 4) y una puntuación en la Escala de Valoración Numérica (*Numeric Rating Scale*, NRS) del prurito de manos y pies para la intensidad máxima de picor ≥ 4 (escala de 0 a 10). Los pacientes aptos habían presentado previamente una respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento de la dermatitis de manos y pies con medicamentos tópicos para la DA.

En el ensayo AD-1924, el 38 % de los pacientes eran hombres, el 80 % eran de raza blanca, el 72 % de los pacientes tenían una puntuación IGA basal (manos y pies) de 3 (dermatitis atópica moderada de manos y pies) y el 28 % de los pacientes tenían una puntuación IGA basal (manos y pies) de 4 (dermatitis atópica grave de manos y pies). El promedio semanal basal de la puntuación en la NRS del prurito de manos y pies fue de 7,1.

La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó una puntuación en la escala de IGA de manos y pies de 0 ("aclaramiento total de la piel") o 1 ("aclaramiento casi total de la piel") en la semana 16. La variable secundaria clave fue la reducción del picor medida por la NRS del prurito de manos y pies (≥4 puntos de mejora). Otros resultados notificados por los pacientes incluyeron la evaluación de la NRS del dolor en la piel de manos y pies (0-10), la NRS de la calidad del sueño (0-10), la calidad de vida en el Cuestionario de Eccema de Manos (0-117) (*quality of life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ) y la productividad laboral y el deterioro (*work productivity and impairment*, WPAI) (0 - 100 %).
La proporción de pacientes que alcanzó un IGA (manos y pies) de 0 a 1 en la semana 16 fue del 40,3 % para dupilumab y del 16,7 % para placebo (diferencia de tratamiento 23,6, IC del 95 %: 8,84, 38,42). La proporción de pacientes con mejora (reducción) del promedio semanal en la NRS del prurito de manos y pies ≥4 en la semana 16 fue del 52,2 % para dupilumab y del 13,6 % para placebo (diferencia de tratamiento 38,6, IC del 95 %: 24,06, 53,15).

Se observaron mejoras mayores en la NRS del dolor en la piel de manos y pies, la NRS de la calidad del sueño, la puntuación QoLHEQ y la WPAI del deterioro general del trabajo y el deterioro de la actividad rutinaria desde el momento basal hasta la semana 16 en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (cambio medio de MC de dupilumab *vs* placebo: -4,66 frente a -1,93 [p < 0,0001], 0,88 frente a -0,00 [p < 0,05], -40,28 frente a -16,18 [p < 0,0001], -38,57 % frente a -22,83 % [p nominal <0,001] y -36,39 % frente a -21,26 % [p nominal < 0,001] respectivamente).

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 de edad). 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 $\geq$ 150 células/µl y/o FeNO $\geq$ 20 ppb. En DRI12544 y QUEST, los análisis del subgrupo preespecificado incluían eosinófilos en sangre $\geq$ 150 y $\geq$ 300 células/µl, FeNO $\geq$ 25 y $\geq$ 50 ppb.

DRI12544 fue un estudio de ajuste de dosis de 24 semanas que incluyó 776 pacientes (a partir de 18 años de edad). 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 (FEV_1, por sus siglas en inglés) (l). También se determinó la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el periodo 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 de edad). 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. Las variables primarias fueron la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación graves durante las 52 semanas del periodo controlado con placebo y el cambio en el FEV_1 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. La dosis de los corticosteroides orales (CEO) se optimizó durante el periodo de selección. 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 16 a continuación.

Tabla 16: 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 ± 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 ± 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 ± DE	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Porcentaje medio predicho en el FEV_1 en el momento basal (%) (± DE)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilidad (± DE)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Puntuación media ACQ-5 (± DE)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Puntuación media AQLQ (± 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 (± DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% de pacientes con FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	 49,9 21,6	 49,6 20,5	 54,3 25,2
Media de IgE total UI/ml (± DE)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Recuento medio basal de eosinófilos (± DE) células/µl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes con EOS ≥ 150 células/µl ≥ 300 células/µl	 77,8 41,9	 71,4 43,7	 71,4 42,4

CEI = corticosteroide inhalado; FEV_1 = 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

[a]la 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 17 y Tabla 18).

Tabla 17: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/µl)

Tratamiento	Eosinófilos (EOS) basales en sangre							
	≥ 150 células/µl				≥ 300 células/µl			
	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[f] (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34[f] (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 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad); [f]valor-p nominal < 0,0001

Tabla 18: 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 nominal < 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.

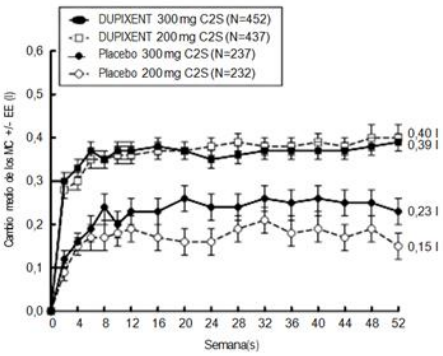
Función pulmonar

Se observaron aumentos clínicos significativos en el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 12 para DRI12544 y QUEST. Hubo mejoras mayores en el FEV_1 en los sujetos con niveles basales más altos de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o la FeNO (Tabla 19 y Tabla 20).

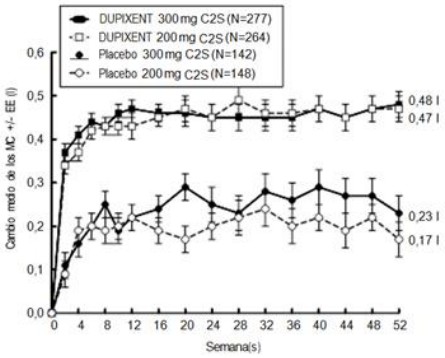
Las mejoras significativas en el FEV_1 se observaron a partir de la semana 2 después de la primera dosis de dupilumab para ambas dosis de 200 mg y 300 mg, y se mantuvieron hasta la semana 24 (DRI12544) y la semana 52 en QUEST (ver Figura 3).

Figura 3: Cambio medio desde el momento basal en el FEV_1 (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo (eosinófilos basales ≥ 150 y ≥ 300 células/µl y FeNO ≥ 25 ppb) en QUEST

QUEST: eosinófilos en sangre ≥ 150 células/µl



QUEST: eosinófilos en sangre ≥ 300 células/µl



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb

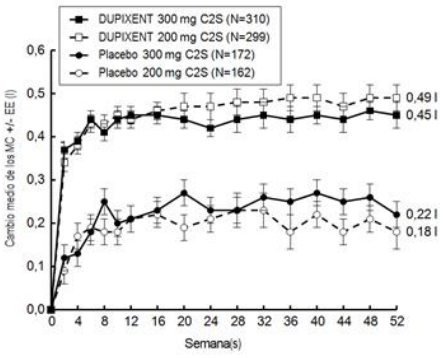


Tabla 19: Cambio medio desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 12 en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/µl)

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[f] (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21[f] (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[e] (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24[e] (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

[a] valor-p = < 0,0001, [b]valor-p = 0,0004, [c]valor-p = 0,0008, [d]valor-p = 0,0063, [e]valor-p < 0,0001 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad); [f]valor-p nominal < 0,0001

Tabla 20: Cambio medio desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 12 y en la semana 52 en QUEST en subgrupos de FeNO basal

Tratamiento		semana 12		semana 52	
	N	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 nominal < 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, Tabla 21). 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.

Tabla 21: 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 16. 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 FEV_1 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 22.

Tabla 22: Efecto de dupilumab en la reducción de la dosis de CEO, VENTURE (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/µl y FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS basales en sangre ≥ 150 células/µl		EOS basales en sangre ≥ 300 células/µl		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 nominal < 0,0001, [c]valor-p nominal = 0,0001, [d]valor-p nominal = 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 pivotales 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 de edad; 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 de edad, 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 FEV_1 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 23 a continuación.

Tabla 23: 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 Alta	 55,7 43,4	 54,4 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 ≥ 20 ppb	58	64,1
Recuento medio basal de eosinófilos (± DE) células/µl	570 (380)	710 (360)
% de pacientes con EOS ≥ 150 células/µl ≥ 300 células/µl	 94,6 74	 0 100

CEI = corticosteroide inhalado; FEV_1 = 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

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 FEV_1 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 24.

En la población con inflamación de tipo 2, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV_1 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 FEV_1 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 FEV_1/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 24.

Tabla 24: Tasa de exacerbaciones graves, cambio medio desde el momento basal en las tasas de pacientes que responden al tratamiento en el FEV_1, 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		
Tasa anualizada de exacerbaciones graves a lo largo de 52 semanas									
	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 %)**
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407[b] (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353[b] (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384[c] (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 FEV_1 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[c] (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32[d] (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74[d] (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[e] (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92[e] (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97[e] (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Cambio medio desde el momento basal en el FEV_1/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[e] (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63[e] (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95[e] (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[g] (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79[f] (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60[g] (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	

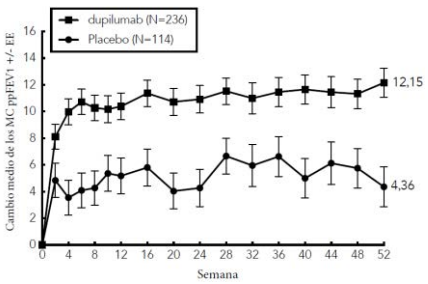
[a]la tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0 a 6 para ACQ-7-IA y de 1 a 7 para PAQLQ(S))
[b]valor-p < 0,0001; [c]valor-p < 0,001; [d]valor-p < 0,01 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad); [e]valor-p nominal < 0,0001; [f]valor-p nominal < 0,01; [g]valor-p nominal < 0,05

Se observaron mejoras significativas en el porcentaje predicho del FEV_1 ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 52 en el estudio VOYAGE.

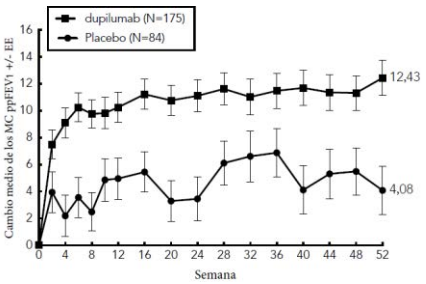
Las mejoras en el porcentaje predicho del FEV_1 a lo largo del tiempo en VOYAGE se muestran en la Figura 4.

Figura 4: Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje predicho del FEV_1 (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo en VOYAGE (eosinófilos en sangre basales ≥ 150 células/µl o FeNO ≥ 20 ppb, eosinófilos basales ≥ 300 células/µl y FeNO basal ≥ 20 ppb)

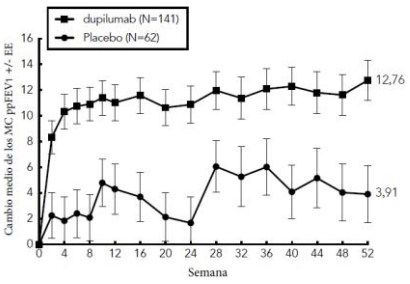
Eosinófilos en sangre basales ≥ 150 células/µl o FeNO ≥ 20 ppb



Eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/µl



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/µl, 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/µl 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.

E*studio de extensión a largo plazo (EXCURSIÓN)*

La eficacia de dupilumab, medida como una variable secundaria, se evaluó en 365 pacientes pediátricos con asma (6 a 11 años de edad) en el estudio de extensión a largo plazo (EXCURSION). Hubo reducciones sostenidas en las exacerbaciones que requirieron hospitalización y/o asistencias al servicio de urgencias y una reducción en la exposición a los corticosteroides orales sistémicos. Se observaron mejoras sostenidas en la función pulmonar a través de múltiples parámetros, incluido el porcentaje predicho en el FEV_1, el porcentaje predicho en la FVC, la relación FEV_1/FVC y el porcentaje de FEF 25-75 % predicho. Además, el 75 % de los pacientes lograron y/o mantuvieron la función pulmonar normal con el porcentaje del FEV_1 pre broncodilatador predicho > 80 % al final de EXCURSION. La eficacia se mantuvo durante una duración acumulada de tratamiento de hasta 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION).

Estudio de eficacia poscomercialización (VESTIGE)

Se evaluó la eficacia de dupilumab en 109 pacientes adultos con asma, con un recuento de eosinófilos en sangre ≥300 células/µl y una FeNO ≥25 ppb, que requerían el uso regular de corticosteroides inhalados en dosis medias a altas más un medicamento de control adicional en el estudio multinacional de fase 4, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (VESTIGE).

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2 a 1 para recibir dupilumab 300 mg C2S (después de una dosis de carga de 600 mg el día 1) o placebo respectivamente.

La variable primaria de VESTIGE fue la proporción de pacientes que alcanzaron FeNO <25 ppb en la semana 24.

En este estudio de 24 semanas, la edad media fue de 50,4 años, el 62,4% de los pacientes eran mujeres y el 89,9% eran de raza blanca. La FeNO (ppb) basal media al inicio del estudio fue de 52,7 y 63,1 respectivamente para placebo y dupilumab, y el recuento de eosinófilos (células/µl) medio en el momento basal fue de 603,1 en el grupo placebo y de 582,0 en el grupo dupilumab.

Una mayor proporción de pacientes tratados con dupilumab 300 mg cada 2 semanas alcanzó una FeNO <25 ppb en la semana 24 en comparación con el placebo (56,9 *vs* 10,8 OR: 9,81 [3,13; 30,82]). Hubo 41 pacientes que respondieron al tratamiento en el grupo de dupilumab y 4 pacientes que respondieron al tratamiento en el grupo de placebo con una diferencia entre tratamientos del 46,1 %.

<u>Eficacia clínica en rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)</u>

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. 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 el 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).

Las características demográficas y basales de estos 2 estudios se proporcionan en la Tabla 25 a continuación.

Tabla 25: 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 $\geq$ 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/µl) (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 nasosinusales de 22 ítems; EVA = escala visual analógica; FEV_1 = 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 26.

Tabla 26: 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 nasosinusales de 22 ítems; PTS = puntuación total de los síntomas; EVA = escala visual analógica para rinosinusitis
(todos valores-p < 0,0001 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad); nominal para EVA)

Los resultados del estudio SINUS-52 en la semana 52 se presentan en la Tabla 27.

Tabla 27: 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[a] (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21[b] (-2,59; -1,83)
CN	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98[a] (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10[b] (-1,29; -0,91)
Puntuación en el escáner de TC sinusal de LMK	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94[b] (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71[b] (-6,64; -4,77)
Puntuación total de los síntomas	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85[b] (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22[b] (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30[b] (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76[b] (8,95; 12,57)
Pérdida del olfato	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10[b] (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30[b] (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96[a] (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65[b] (-25,71; -17,58)
EVA	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81[b] (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46[b] (-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 nasosinusales de 22 ítems; PTS = puntuación total de los síntomas; EVA = escala visual analógica para rinosinusitis ([a]valor-p < 0,0001 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad); [b]valor-p nominal < 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 periodo posterior al tratamiento, cuando los pacientes estaban sin dupilumab, el efecto del tratamiento disminuyó con el tiempo (ver Figura 5a). 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 5b).

Figura 5. 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 5a. SINUS-24

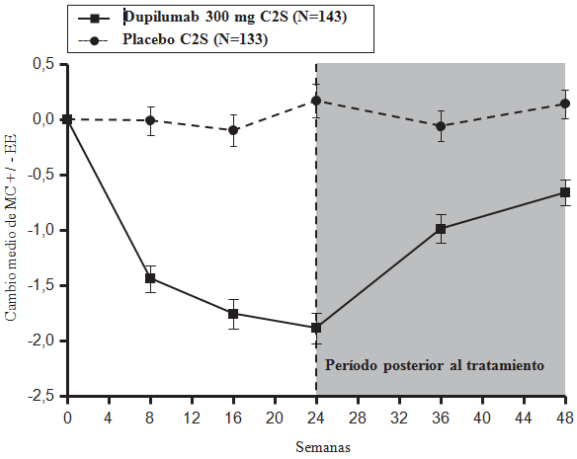
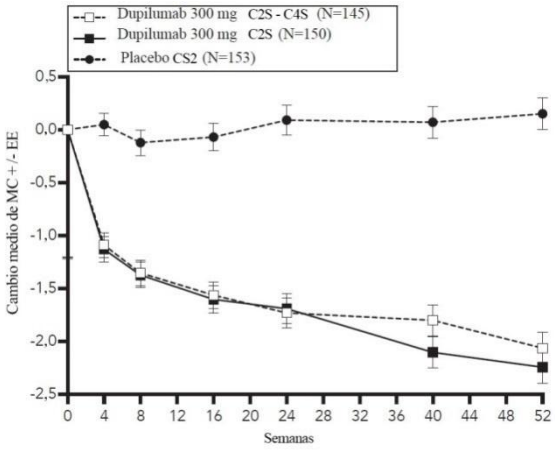


Figure 5b. SINUS-52

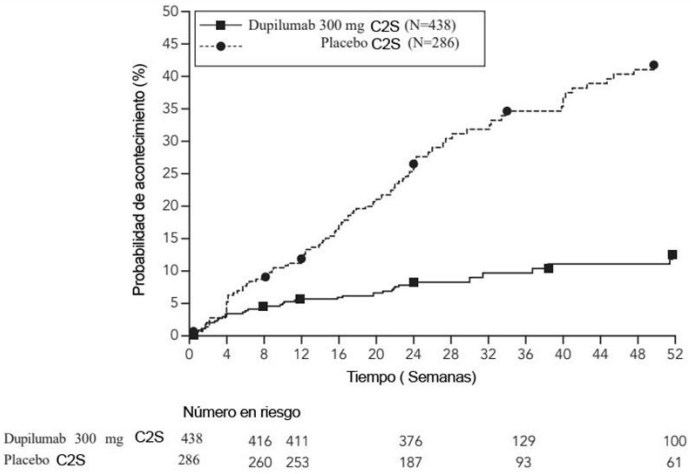


En ambos estudios, se observaron mejoras significativas en la CN y la gravedad de la pérdida del olfato diaria ya en la primera evaluación en la semana 4. La diferencia media de los MC para la CN en la semana 4 en el grupo de dupilumab *versus* placebo fue de -0,41 (IC del 95 %: -0,52; -0,30) en SINUS-24 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 preespecificado y ajustado para multiplicidad de los dos estudios, el tratamiento con dupilumab dio 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 6). 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 periodo 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 6: Curva de Kaplan Meier de tiempo hasta el primer uso de corticosteroides sistémicos y/o la cirugía nasosinusal durante el periodo 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 FEV_1 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 FEV_1 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 FEV_1 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.

Eficacia clínica en prurigo nodular (PN)

El programa de desarrollo de prurigo nodular (PN) incluyó dos estudios de 24 semanas, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, de grupos paralelos (PRIME y PRIME2) en 311 pacientes de 18 años de edad y mayores con PN de moderado a grave, definido como prurito grave (Escala de valoración numérica del peor picor, *Worst-Itch Numeric Rating Scale*, WI-NRS $\geq$ 7 en una escala de 0 a 10) y lesiones nodulares mayores o iguales a 20, cuya enfermedad no se controló adecuadamente con terapias de prescripción tópica o cuando dichas terapias no eran aconsejables. PRIME y PRIME2 evaluaron el efecto de dupilumab en la mejora del picor, así como su efecto en las lesiones de PN, el Índice de calidad de vida en dermatología (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI), la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) y el dolor en la piel.

En estos dos estudios, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab por vía subcutánea (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguidos de 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 24 semanas, o placebo equivalente.

En estos estudios, la edad media fue de 49,5 años, la mediana del peso fue de 71,3 kg, el 65,3 % de los pacientes eran mujeres, el 56,6 % eran de raza blanca, el 6,1 % eran de raza negra y el 34,1 % eran asiáticos. Al inicio del estudio, la WI-NRS media fue de 8,5, el 66,3 % tenía de 20 a 100 nódulos (moderado), el 33,7 % tenía más de 100 nódulos (grave), el 99,7 % recibió tratamientos tópicos previos, el 12,5 % recibió corticosteroides sistémicos previos, el 20,6 % recibió inmunosupresores no esteroideos sistémicos previos y el 4,5% gabapentinoides previos. El once por ciento de los pacientes tomaba dosis estables de antidepresivos en el momento basal y se les indicó que siguieran tomando estos medicamentos durante el estudio. El 43,4 % tenía antecedentes de atopia (definida como antecedentes médicos de DA, rinitis/rinoconjuntivitis alérgica, asma o alergia alimentaria).

La WI-NRS se compone de un solo ítem, valorado en una escala de 0 ("sin picor") a 10 ("peor picor imaginable"). Se pidió a los participantes que valoraran la intensidad de sus peores pruritos (picor) durante las últimas 24 horas usando esta escala. La Evaluación global del investigador para la valoración del PN (*Investigator's Global Assessment PN-Stage*, IGA PN-S) es una escala que mide el número aproximado de nódulos utilizando una escala de 5 puntos de 0 (aclaramiento total de la piel) a 4 (grave).

La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4. Las variables secundarias claves incluyeron la proporción de participantes con IGA PN-S 0 o 1 (el equivalente a 0-5 nódulos).

Los resultados de eficacia para PRIME y PRIME2 se presentan en la Tabla 28 y las Figuras 7 y 8.

Tabla 28: Resultados de las variables primarias y secundarias en PRIME y PRIME2

	PRIME			**PRIME2**		
	Placebo (N=76)	**Dupilumab 300 mg C2S (N=75)**	**Diferencia (IC del 95 %) para dupilumab *vs* placebo**	**Placebo (N=82)**	**Dupilumab 300 mg C2S (N=78)**	**Diferencia (IC del 95 %) para dupilumab *vs* placebo**
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal en la semana 24 (Variable primaria en PRIME) [b]	18,4%	60,0%	42,7% (27,76, 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06, 56,08)
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal en la semana 12 (Variable primaria en PRIME2) [b]	15,8% [a]	44,0% [a]	29,2% (14,49, 43,81) [a]	22,0%	37,2%	16,8% (2,34, 31,16)
Proporción de pacientes con IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24. [b]	18,4%	48,0%	28,3% (13,41, 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37, 45,22)
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal hasta la semana 24 y una IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24 [b]	9,2%	38,7%	29,6% (16,42, 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09, 37,86)

% de cambio desde el momento basal en la WI-NRS en la semana 24 (VS)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44, -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81, -12,51)
Cambio desde el momento basal en DLQI en la semana 24 (VS)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34, -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42, -4,36)
Cambio desde el momento basal en el dolor en la piel-NRS en la semana 24 (VS)[c]	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07, -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49, -0,73)
Cambio desde el momento basal en HADS en la semana 24 (VS)[c]	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52, -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73, -1,19)

[a] No ajustado por multiplicidad en PRIME.

[b] Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate antes o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

[c] Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate antes o que lo interrumpieron debido a la falta de eficacia se imputaron utilizando la peor observación realizada; otros datos no disponibles se imputaron mediante imputación múltiple.

VS = variable secundaria

El inicio del cambio desde el momento basal en la WI-NRS, definida como el primer punto temporal en el que la diferencia con respecto a placebo fue y siguió siendo significativa (p nominal < 0,05) en la media semanal de la WI-NRS diaria, se observó ya en la semana 3 en PRIME (Figura 7a) y en la semana 4 en PRIME2 (Figura 7b).

Figura 7. Cambio medio porcentual de MC desde el momento basal en la WI-NRS en PRIME y PRIME2 hasta la semana 24

Figura 7a. PRIME

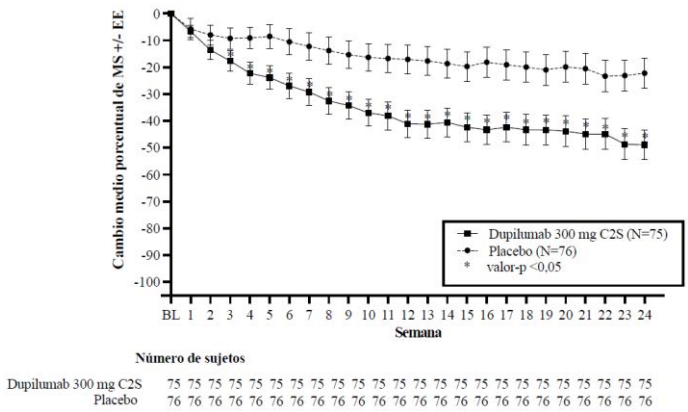
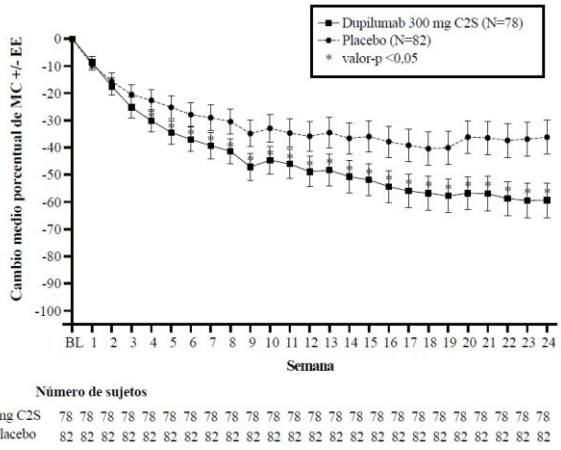


Figura 7b. PRIME2



Una proporción mayor de pacientes experimentó mejoras en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal en las semanas 4 y 11 en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo en PRIME (Figura 8a, p nominal < 0,007) y PRIME2 (Figura 8b, p nominal < 0,013), respectivamente, y esta diferencia se mantuvo significativa durante todo el periodo de tratamiento.

Figura 8. Proporción de pacientes con una mejora en la WI-NRS de ≥ 4 a lo largo del tiempo en PRIME y PRIME2

Figura 8a. PRIME

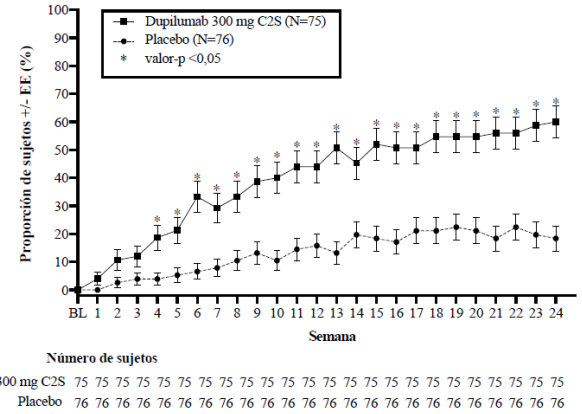
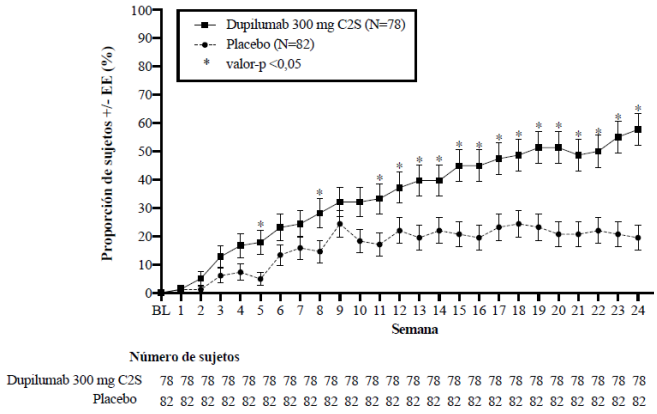


Figura 8b. PRIME2



Los efectos del tratamiento en los subgrupos (edad, sexo, con o sin antecedentes médicos de atopia y tratamiento de base, incluidos los inmunosupresores) en PRIME y PRIME2 fueron consistentes con los resultados en la población global del estudio.

Una vez que se interrumpió el tratamiento después de 24 semanas, hubo una tendencia a la reaparición de los signos y síntomas dentro del periodo de seguimiento de 12 semanas.

Eficacia clínica en esofagitis eosinofílica (EEo)

Adultos y pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con EEo

El programa de desarrollo de la esofagitis eosinofílica (EEo) incluyó un protocolo de tres partes de hasta 52 semanas (TREET) que consta de dos estudios aleatorizados por separado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntricos, controlados con placebo, de 24 semanas de tratamiento (TREET Parte A y TREET Parte B), seguido de un estudio de extensión de tratamiento activo de 28 semanas (TREET C) en adultos y pacientes pediátricos de 12 a 17 años, excluyendo a los pacientes de < 40 kg. En TREET Partes A y B, todos los pacientes inscritos tenían que haber fracasado a la terapia con medicamentos convencionales (inhibidores de la bomba de protones), el 74 % fueron tratados con otra terapia con medicamentos convencionales (corticosteroides tópicos deglutidos) antes de la inclusión. En TREET Parte B, el 49 % de los pacientes no estaban adecuadamente controlados, eran intolerantes o tenían contraindicación al tratamiento con corticosteroides tópicos deglutidos. En ambas partes, los pacientes debían tener ≥ 15 eosinófilos intraepiteliales por campo de gran aumento (*eosinophils per high-power field*, eos/hpf) después de un tratamiento de al menos 8 semanas con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en dosis altas, ya sea antes o durante el periodo de selección y una puntuación del Cuestionario de Síntomas de Disfagia (*Dysphagia Symptom Questionnaire*, DSQ) ≥ 10 en una escala de 0 a 84. Los pacientes se estratificaron según la edad en el momento de la visita de selección (12 a 17 años frente a 18 años y mayores) y el uso de IBP en la aleatorización. Primero se llevo a cabo el TREET Parte A. El TREET Parte B se inició después de que se completó la inscripción en el TREET Parte A. Los pacientes que completaron las 24 semanas del periodo de tratamiento doble ciego en las Partes A o B tuvieron la opción de ser incluidos en un estudio de extensión de tratamiento activo de 28 semanas (TREET Parte C).

En la Parte A, un total de 81 pacientes, de los cuales 61 eran adultos y 20 eran pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad, fueron aleatorizados para recibir 300 mg de dupilumab cada semana (N=42) o placebo (N=39). En la Parte B, un total de 240 pacientes, de los cuales 161 eran adultos y 79 eran pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad, fueron aleatorizados para recibir 300 mg de dupilumab cada semana (N=80), 300 mg de dupilumab cada dos semanas (N=81; la pauta posológica de 300 mg

cada dos semanas no está aprobada para la EEo) o placebo (N=79). En la Parte C, todos los pacientes que participaron previamente en la Parte A recibieron 300 mg de dupilumab (N=77) cada semana. De los pacientes que participaron previamente en la Parte B, 111 recibieron dupilumab 300 mg cada semana en la Parte C. A criterio del investigador durante el estudio, se permitió el rescate con corticosteroides sistémicos y/o tópicos deglutidos o dilatación esofágica de emergencia.

En la Parte A, un total del 74,1 % de los pacientes incluidos tenían antecedentes de uso previo de corticosteroides tópicos deglutidos para el tratamiento de la EEo y el 43,2 % tenían antecedentes de dilatación esofágica previa. En la Parte B, un total del 73,3 % de los pacientes incluidos tenían antecedentes de uso previo de corticosteroides tópicos deglutidos para el tratamiento de la EEo y el 35,4 % tenían antecedentes de dilatación esofágica previa.

Las variables coprimarias de eficacia en ambos ensayos fueron la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión histológica definida como el recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de ≤ 6 eos/hpf en la semana 24 y el cambio absoluto en la puntuación del DSQ comunicada por el paciente desde el momento basal hasta la semana 24. Las variables secundarias incluyeron el cambio desde el momento basal en lo siguiente: cambio porcentual en el recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos (eos/hpf), cambio absoluto en la puntuación media de grado del sistema de puntuación histológica de EEo (*Mean Grade Score from the Histology Scoring System*, EoEHSS), cambio absoluto en la puntuación media de estadio del EoEHSS *(Mean Stage Score from the EoEHSS*), cambio absoluto en la puntuación de referencia endoscópica de EEo (*EoE-Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFS) y proporción de pacientes que alcanzaron un recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de < 15 eos/hpf.

Las características demográficas y basales de TREET Partes A y B se proporcionan en la Tabla 29.

Tabla 29: Características demográficas y basales (TREET Partes A y B)

Parámetro	**TREET Parte A (N=81)**	**TREET Parte B (N=240)**
Edad (años), media (DE)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% Hombres	60,5	63,8
% Raza blanca	96,3	90,4
Peso (kg), media (DE)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
IMC (kg/m^2), media (DE)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Duración de la EEo (años), media (DE)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Uso previo de corticosteroides tópicos deglutidos (%)	74,1	73,3
Dilataciones esofágicas previas (%)	43,2	35,4
Uso de IBP en la aleatorización (%)	67,9	72,5
Dieta de eliminación de alimentos en la selección (%)	40,7	37,1
DSQ (0-84[a]), media (DE)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Recuento máximo de EOS intraepiteliales esofágicos de 3 regiones, media (DE)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Recuento medio de EOS intraepiteliales esofágicos de 3 regiones, media (DE)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Puntuación de grado del EoEHSS [0-3[a]], media (DE)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Puntuación de estadio del EoEHSS [0-3[a]], media (DE)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Puntuación total de EREFS [0-18[a]], media (DE)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

[a]Las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de la enfermedad
DE = desviación estándar

Los resultados para TREET Partes A y B se presentan en la Tabla 30.

Tabla 30: Resultados de eficacia de dupilumab en la semana 24 en pacientes a partir de 12 años con EEo (TREET Partes A y B)

	TREET Parte A			TREET Parte B		
	Dupilumab 300 mg CS N = 42	**Placebo N = 39**	**Diferencia *vs* placebo (IC del 95 %)[d]**	**Dupilumab 300 mg CS N = 80**	**Placebo N = 79**	**Diferencia *vs* placebo (IC del 95 %)[d]**
Variables coprimarias						
Proporción de pacientes que alcanzaron la remisión histológica (recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de ≤ 6 eos/hpf), n (%)	25 (59,5)	2 (5,1)	55,3 (39,58, 71,04)	47 (58,8)	5 (6,3)	53,5 (41,20, 65,79)
Cambio absoluto desde el momento basal en la puntuación del DSQ (0-84[a]), media de los MC (EE)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11, -5,54)	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81, -5,02)
Variables secundarias						
Cambio porcentual desde el momento basal en el recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos, media de los MC (EE)	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90, -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19, 65,05)
Cambio absoluto desde el momento basal en la puntuación media de grado del EoEHSS (0-3[b]), media de los MC (EE)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91, -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79, -0,57)
Cambio absoluto desde el momento basal en la puntuación media de estadio del EoEHSS (0-3[b]), media de los MC (EE)	-0,75 (0,06)	-0,01 (0,06)	-0,74 (-0,88, -0,60)	-0,80 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,672 (-0,78, -0,57)
Cambio absoluto desde el momento basal en EoE-EREFS (0-18[c]), media de los MC (EE)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91, -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77, -2,93)
Proporción de pacientes que alcanzaron un recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de < 15 eos/hpf., n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69, 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25, 85,5)

[a]Las puntuaciones totales quincenales del DSQ oscilan entre 0 y 84; las puntuaciones más altas indican una mayor frecuencia y gravedad de la disfagia
[b]Las puntuaciones del EoEHSS oscilan entre 0 y 3; las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad y extensión de las anomalías histológicas
[c]Las puntuaciones globales de EoE-EREFS oscilan entre 0 y 18; las puntuaciones más altas indican peores hallazgos endoscópicos de inflamación y de remodelación
[d]Diferencia media de los MC para las variables continuas y diferencia absoluta en proporciones para las variables categóricas

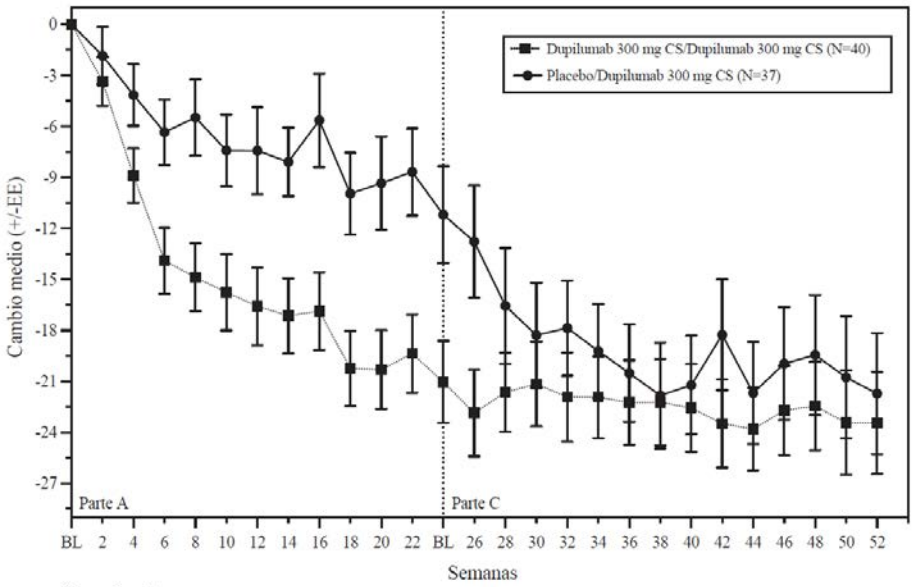
Los resultados de eficacia para las variables coprimarias y secundarias claves en el subgrupo de uso previo de corticosteroides tópicos deglutidos y en pacientes que no estaban adecuadamente controlados,

eran intolerantes o tenían contraindicación a los corticosteroides tópicos deglutidos fueron consistentes con la población global.

En las Partes A y B, una mayor proporción de pacientes aleatorizados a dupilumab logró la remisión histológica (recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos ≤6 eos/hpf) en comparación con el placebo. La proporción de pacientes con remisión histológica observada después de 24 semanas de tratamiento en la Parte A y B se mantuvo durante 52 semanas en la Parte C. De manera similar, otras mejoras histológicas y endoscópicas se mantuvieron durante 52 semanas.

El tratamiento con dupilumab también resultó en una mejora significativa en el cambio medio de los MC en la puntuación del DSQ en comparación con el placebo ya en la semana 4 y se mantuvo hasta la semana 24. La eficacia en la Parte C fue similar a los resultados observados en las Partes A y B, con una mejora continua del DSQ hasta 52 semanas (TREET Partes A y C Figura 9 y TREET Partes B y C Figura 10).

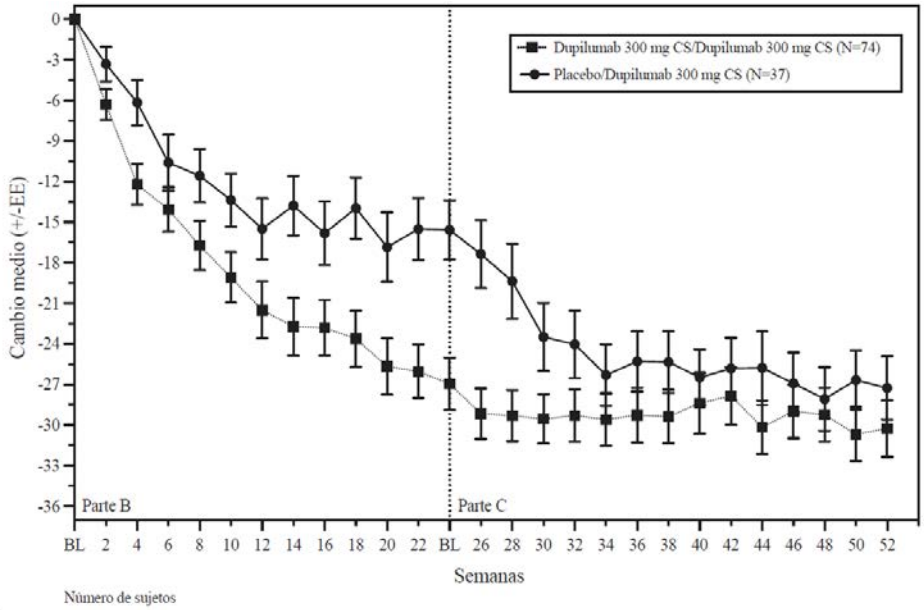
Figura 9: Cambio medio de los MC desde el momento basal en la puntuación del DSQ a lo largo del tiempo en pacientes a partir de 12 años con EEo (TREET Partes A y C)



Número de sujetos														
Dupilumab 300 mg CS/ Dupilumab 300 mg CS (N=40)	40	40	39	38	36	38	40	32	34	36	33	35	32	29
Placebo/Dupilumab 300 mg CS (N=37)	37	34	34	33	28	30	37	26	32	29	25	25	26	23

Todos los valores observados se usaron independientemente del uso del tratamiento de rescate

Figura 10: Cambio medio desde el momento basal en la puntuación del DSQ a lo largo del tiempo en pacientes a partir de 12 años con EEo (TREET Partes B y C)



Número de sujetos														
Dupilumab 300 mg CS/ Dupilumab 300 mg CS (N=74)	74	71	69	69	68	60	74	58	61	57	54	55	51	54
Placebo/Dupilumab 300 mg CS (N=37)	37	35	35	32	33	31	37	26	29	29	28	26	26	24

Todos los valores observados se usaron independientemente del uso del tratamiento de rescate

Consistente con la mejora en la puntuación total del DSQ en TREET Partes A y B, se observaron mejoras nominalmente significativas en la semana 24 en comparación con el placebo en el dolor relacionado con la disfagia (puntuación de dolor del DSQ), la calidad de vida (QoL) relacionada con la salud (EoE-IQ) y la frecuencia de otros síntomas distintos de la disfagia (EoE-SQ).

Pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad con EEo

La eficacia y seguridad de dupilumab se evaluó en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad con EEo en un estudio de dos partes de hasta 52 semanas (EoE KIDS Parte A y Parte B). Todos los pacientes incluidos tenían que haber fracasado a la terapia con medicamentos convencionales (inhibidores de la bomba de protones), el 77,5 % fueron tratados con otra terapia con medicamentos convencionales (corticosteroides tópicos deglutidos) antes de la inclusión, y el 53,5 % de los pacientes no estaban adecuadamente controlados, eran intolerantes o tenían contraindicación al tratamiento con corticosteroides tópicos deglutidos. Los pacientes elegibles tenían ≥ 15 eosinófilos intraepiteliales por campo de gran aumento (*eosinophils per high-power field*, eos/hpf) a pesar de un ciclo de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) ya sea antes o durante el periodo de selección y antecedentes de signos y síntomas de EEo. La Parte A fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico y controlado con placebo de 16 semanas. La Parte B fue un periodo de extensión de tratamiento activo que evaluó las pautas posológicas de dupilumab durante 36 semanas adicionales.

La Parte A evaluó dupilumab frente a placebo equivalente en pautas posológicas basadas en el peso corporal (≥5 kg a <15 kg (100 mg C2S), ≥15 kg a <30 kg (200 mg C2S) y ≥30 kg a <60 kg (300 mg C2S)). Las pautas posológicas recomendadas de dupilumab se seleccionaron para pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad que pesaban ≥40 kg (300 mg CS) basadas en simulaciones con un modelo farmacocinético de la población para igualar las exposiciones de adultos y pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con EEo que recibieron 300 mg CS, para quienes se observaron eficacia histológica y sintomática [ver sección 5.1 y sección 5.2].

Se incluyeron un total de 71 pacientes en la Parte A. La edad media fue de 7 años (intervalo de 1 a 11 años), la mediana del peso fue de 24,8 kg, el 74,6 % de los pacientes eran hombres, el 87,3 % eran de

raza blanca, el 9,9 % eran de raza negra y el 1,4% eran asiáticos. Un total de 55 pacientes de la Parte A continuaron en la Parte B.

La variable primaria de eficacia en la Parte A fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión histológica definida como un recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de ≤ 6 eos/hpf en la semana 16. Las variables secundarias incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron un recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de < 15 eos/hpf y el cambio desde el momento basal en: recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos (eos/hpf), cambio absoluto en la puntuación media de grado del sistema de puntuación histológica de EEo (*Mean Grade Score from the Histology Scoring System*, EoEHSS), cambio absoluto en la puntuación media de estadio del EoEHSS *(Mean Stage Score from the EoEHSS*) y el cambio absoluto en la puntuación de referencia endoscópica de EEo (*EoE-Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFS). El impacto sobre los signos de EEo se midió utilizando los resultados notificados por los observadores; el cuestionario de signos/síntomas de EEo pediátrica-cuidador (*Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*, PESQ-C) evaluó la proporción de días con uno o más signos de EEo y la puntuación de síntomas de esofagitis eosinofílica pediátrica (*Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*, PEESS) evaluó la frecuencia y gravedad de los signos de EEo.

Los resultados de eficacia para la Parte A se presentan en la Tabla 31 y a continuación.

Tabla 31: Resultados de eficacia dedupilumab en la semana 16 en sujetos de 1 a 11 años de edad con EEo (EoE KIDS Parte A)

	Dupilumab[a] N=37	**Placebo N=34**	**Diferencia *vs* Placebo (IC del 95%)**
Variable primaria			
Proporción de sujetos que alcanzaron la remisión histológica (recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de ≤ 6 eos/hpf), n (%)[b]	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Variables secundarias			
Proporción de sujetos que alcanzaron un recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de < 15 eos/hpf, n (%)[b]	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Cambio porcentual desde el momento basal en el recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos (eos/hpf), media de los MC (EE)[c]	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
Cambio absoluto en la puntuación media de grado (0-3[d]) del sistema de puntuación histológica (EoEHSS) desde el momento basal, media de los MC (EE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
Cambio absoluto en la puntuación media de estadio (0-3[d]) del EoEHSS desde el momento basal, media de los MC (EE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Cambio absoluto en la puntuación de referencia endoscópica de EEo (EoE-EREFS) (0-18[e]) desde el momento basal, media de los MC (EE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

[a] DUPIXENT se evaluó en pautas posológicas escalonadas según el peso corporal: ≥5 kg a <15 kg (100 mg C2S), ≥15 kg a <30 kg (200 mg C2S) y ≥30 kg a <60 kg (300 mg C2S).
[b] Para la remisión histológica, la diferencia en porcentajes se estima utilizando el método de Mantel-Haenszel, ajustando por grupo de peso basal (≥5 kg a <15 kg, ≥15 kg a <30 kg y ≥30 kg a <60 kg).

[c] La diferencia en el cambio absoluto o el cambio porcentual se estima utilizando el modelo ANCOVA con la medición desde el momento basal como covariable y el tratamiento, los estratos por grupo de peso basal (≥5 kg a <15 kg, ≥15 kg a <30 kg y ≥30 kg a <60 kg) como factores fijos.
[d] Las puntuaciones del EoEHSS oscilan entre 0 y 3; las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad y extensión de las anomalías histológicas.
[e] Las puntuaciones globales de EoE-EREFS oscilan entre 0 y 18; las puntuaciones más altas indican peores hallazgos endoscópicos de inflamación y de remodelación.

En la Parte A, una mayor proporción de pacientes aleatorizados a dupilumab logró la remisión histológica (recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de ≤6 eos/hpf) en comparación con el placebo. La proporción de sujetos con remisión histológica observada después de 16 semanas de tratamiento en la Parte A se mantuvo durante 52 semanas en la Parte B.

Se observó una mejora numérica en la proporción de días con 1 o más signos de EEo (PESQ-C) después de 16 semanas de tratamiento con dupilumab en la Parte A y se mantuvo durante 52 semanas en la Parte B.

Se observó una mejora nominalmente significativa en la frecuencia y gravedad de los signos de EEo (PEESS-Caregiver) después de 16 semanas de tratamiento en la Parte A. PEESS-Caregiver no se midió en la Parte B.

Eficacia clínica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El programa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyó dos ensayos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos y controlados con placebo (BOREAS y NOTUS) de 52 semanas de duración del tratamiento, en los que se incluyeron un total de 1874 pacientes adultos con EPOC para evaluar dupilumab como terapia de mantenimiento adicional.

Ambos ensayos incluyeron pacientes con un diagnóstico de EPOC con limitación del flujo aéreo de moderado a grave (relación FEV_1/FVC post broncodilatador ≤0,7 y FEV_1 post broncodilatador del 30 % al 70 % del predicho), tos productiva crónica durante al menos 3 meses en el último año y un recuento mínimo de eosinófilos en sangre de 300 células/µl en el momento de la selección. Los pacientes no estaban controlados, con una puntuación en la escala de disnea del *Medical Research Council* (MRC) ≥ 2 (rango 0-4) y un historial de exacerbaciones de al menos 2 exacerbaciones moderadas o 1 grave en el año anterior a pesar de recibir terapia triple de mantenimiento que consistía en un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA, por sus siglas en inglés), un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés) y corticosteroides inhalados (CEI). A los pacientes se les permitió recibir terapia de mantenimiento que consistía en un LAMA y un LABA si un CEI no era adecuado. Las exacerbaciones se definieron como de gravedad moderada si se requería tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o graves si daban lugar a hospitalización u observación durante más de 24 horas en un servicio de urgencias o en un centro de atención de urgencias.

En ambos ensayos, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 300 mg de dupilumab cada dos semanas (C2S) o placebo además de su terapia de mantenimiento de base durante 52 semanas.

En ambos ensayos, la variable primaria fue la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC durante el periodo de tratamiento de 52 semanas. Las variables secundarias incluyeron el cambio desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador en la población global y en el subgrupo de pacientes con FeNO basal ≥ 20 ppb en las semanas 12 y 52, cambio desde el momento basal en la puntuación total del Cuestionario Respiratorio St. George (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) en la semana 52 y la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en el subgrupo de pacientes con FeNO basal ≥ 20 ppb durante el periodo de tratamiento de 52 semanas.

Las características demográficas y basales de BOREAS y NOTUS se proporcionan en la Tabla 32.

Tabla 32: Características demográficas y basales (BOREAS y NOTUS)

Parámetro	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Edad media (años) (± DE)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Hombres (%)	66,0	67,6
Raza blanca (%)[c]	84,1	89,6
Historial medio de tabaquismo (paquetes-año) (± DE)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Fumadores en activo (%)	30	29,5
Enfisema (%)	32,6	30,4
Duración media de la EPOC (años) (± DE)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Número medio de exacerbaciones moderadas[a] o graves[b] en el año anterior (± DE)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Número medio de exacerbaciones graves[b] en el año anterior (± DE)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Medicamentos de base para la EPOC en el momento de la aleatorización: CEI/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Media en la relación FEV_1/FVC post broncodilatador (± DE)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Media del FEV_1 pre broncodilatador (l) (± DE)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Media del FEV_1 post broncodilatador (l) (± DE)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Media del FEV_1 post broncodilatador del porcentaje predicho (%) (± DE)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Media del FEV_1 post broncodilatador < 50 % del porcentaje predicho (%) (± DE)	467 (49,7)	478 (51,3)
Media de la puntuación total del SGRQ (± DE)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Media de la E-RS:COPD [puntuación total] (± DE)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Media de la puntuación del índice BODE (± DE)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Media de FeNO ppb (± DE)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Recuento medio basal de eosinófilos en sangre (células/µl) (± DE)	401 (298)	407 (336)
Mediana del recuento basal de eosinófilos en sangre (células/µl) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

CEI = corticosteroide inhalado; LAMA = antagonista muscarínico de acción prolongada; LABA = agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada, FEV_1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; FVC = capacidad vital forzada; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalado; BODE = índice de masa corporal, obstrucción del flujo aéreo, disnea, capacidad de ejercicio

[a] Exacerbaciones tratadas con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos

[b] Exacerbaciones que requieren hospitalización u observación durante más de 24 horas en un servicio de urgencias o en un centro de atención de urgencias

[c] En BOREAS, el 0,5 % de los participantes eran de raza negra y el 14,3 % eran asiáticos. En NOTUS, el 1,3 % de los participantes eran de raza negra y el 1,1 % eran asiáticos

Exacerbaciones

En ambos ensayos, dupilumab demostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en comparación con el placebo cuando se añadió a la terapia de mantenimiento de base (ver Tabla 33).

Tabla 33: Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas[a] o graves[b] de la EPOC en BOREAS y NOTUS

Ensayo	Tratamiento (N)	Tasa (exacerbaciones/año)	Relación de tasas *vs.* placebo (IC del 95 %)	% de reducción en la tasa de exacerbaciones *vs.* placebo
Variable primaria: Exacerbaciones moderadas [a] o graves[b] de la EPOC				
BOREAS	**Dupilumab** 300 mg C2S (N = 468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857)[c]	30 %
	Placebo (N = 471)	1,10		
NOTUS	**Dupilumab** 300 mg C2S (N = 470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823)[d]	34 %
	Placebo (N = 465)	1,30		
Componente agrupado de la variable primaria[e]: Exacerbaciones graves[b] de la EPOC				
BOREAS y NOTUS	**Dupilumab** 300 mg C2S (N = 938)	0,08	0,674 (0,438 a 1,037)	33 %
	Placebo (N = 936)	0,12		

[a] Exacerbaciones tratadas con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos
[b] Exacerbaciones que requieren hospitalización u observación durante > 24 horas en un servicio de urgencias/centro de atención de urgencias o que provocan la muerte
[c] valor p = 0,0005
[d] valor p = 0,0002
[e] El análisis del componente de la variable primaria no se ajustó por multiplicidad

En ambos ensayos, el número medio acumulado de exacerbaciones moderadas o graves observadas durante 52 semanas fue menor en los pacientes que recibieron dupilumab en comparación con placebo (ver Figuras 11a y 11b).

Figura 11: Número medio acumulado de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC durante 52 semanas en BOREAS y NOTUS

Fig 11a. BOREAS

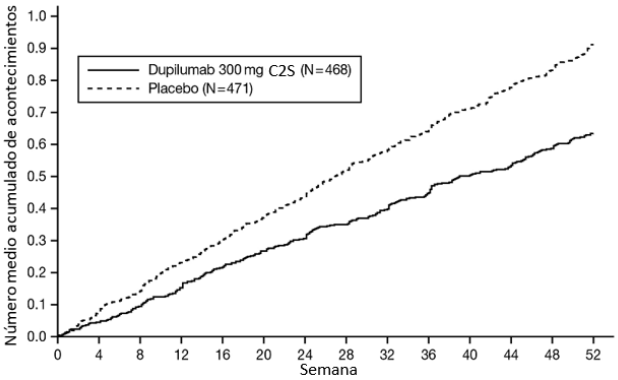
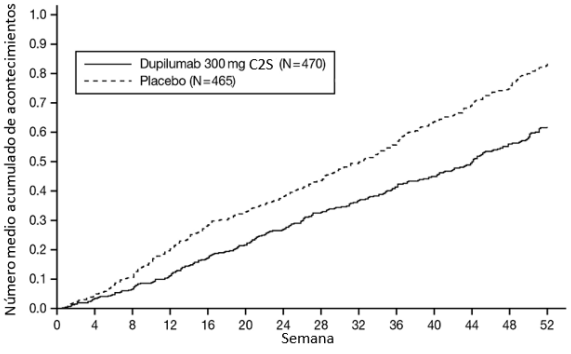


Fig 11b. NOTUS



El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación moderada o grave de la EPOC fue más prolongado para los pacientes que recibieron dupilumab en comparación con el placebo en BOREAS (HR: 0,803; IC del 95 %: 0,658, 0,980) y NOTUS (HR: 0,71; IC del 95 %: 0,57, 0,889).

En el análisis de subgrupos de pacientes con una FeNO basal más alta (≥ 20 ppb) en BOREAS (N = 383), el tratamiento con dupilumab redujo de forma estadísticamente significativa la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en comparación con el placebo (relación de tasas: 0,625; IC del 95 % : 0,45, 0,869; p = 0,005). En NOTUS, el tratamiento con dupilumab mostró una reducción nominalmente significativa en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en el subgrupo de pacientes con una FeNO basal más alta (≥ 20 ppb) (N = 355) en comparación con el placebo (relación de tasas: 0,471; IC del 95 % : 0,328, 0,675; p < 0,0001).

Se observaron reducciones en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves en todos los subgrupos predefinidos, incluidos edad, sexo, raza, tabaquismo, recuentos de eosinófilos en sangre, número de exacerbaciones en el año anterior (≤2, 3 y ≥4), dosis altas de CEI en el momento basal y FEV_1 post broncodilatador del porcentaje predicho basal (<50 %, ≥50%). En pacientes con enfisema, la reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas o graves fue consistente con la población global.

Función pulmonar

En ambos ensayos, dupilumab demostró una mejora estadísticamente significativa en el FEV_1 pre broncodilatador en las semanas 12 y 52 comparado con placebo cuando se añadió a la terapia de mantenimiento de base (ver Tabla 34). Se observaron mejoras mayores en la función pulmonar (cambio medio de los MC desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador) en los pacientes tratados con dupilumab en comparación con placebo ya en la semana 2 (BOREAS) (primera evaluación) y en la semana 4 (NOTUS) y se mantuvieron en la semana 52 (ver Figuras 12a y 12b).

En BOREAS, se observaron mejoras rápidas en el FEV_1 post broncodilatador, la relación FEV_1/FVC post broncodilatador y la FVC pre broncodilatador con el tratamiento con dupilumab en comparación con el placebo ya en la semana 2 (primera evaluación) y se mantuvieron hasta la semana 52. En NOTUS, se observaron mejoras rápidas en el FEV_1 post broncodilatador y la relación FEV_1/FVC post broncodilatador con el tratamiento con dupilumab en comparación con el placebo ya en la semana 8 y en la semana 2, respectivamente, y se mantuvieron hasta la semana 52.

Tabla 34: Cambio medio desde el momento basal para las variables de la función pulmonar en BOREAS y NOTUS

	BOREAS			**NOTUS**		
	Dupilumab (N = 468)	**Placebo (N = 471)**	**Diferencia (IC del 95 %) para Dupilumab *vs*. Placebo**	**Dupilumab (N = 470)**	**Placebo (N = 465)**	**Diferencia (IC del 95 %) para Dupilumab *vs*. Placebo**
Cambio desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 12, media de los MC (EE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 a 0,125)[a]	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 a 0,124)[f]
Cambio desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 52, media de los MC (EE)[k]	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 a 0,128)[b]	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 a 0,113)[g]
Cambio desde el momento basal en el FEV_1 post broncodilatador en la semana 12, media de los MC (EE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 a 0,115)[c]	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 a 0,121)[h]

Cambio desde el momento basal en la relación FEV_1/FVC post broncodilatador en la semana 12, media de los MC (EE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 a 0,023)[d]	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 a 0,028)[i]
Cambio desde el momento basal en la FVC pre broncodilatador en la semana 12, media de los MC (EE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 a 0,121)[e]	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 a 0,126)[j]

MC = mínimos cuadrados, EE = error estándar, FEV_1 = volumen espiratorio forzado en un segundo, FVC = capacidad vital forzada

[a]valor-p < 0,0001, [b]valor-p = 0,0003 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad)

[c]valor-p nominal = 0,0010, [d]valor-p nominal = 0,0016, [e]valor-p nominal = 0,0103

[f]valor-p = 0,0001, [g]valor-p = 0,0182 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad)

[h]valor-p nominal = 0,0042, [i]valor-p nominal = 0,0020, [j]valor-p nominal = 0,0327

[k]Se presentan los resultados de eficacia para el cambio medio desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 52 para 721 de los 935 pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 52 semanas o que habían interrumpido el ensayo en el momento del análisis de los datos.

Figura 12: Cambio medio desde el momento basal en el FEV_1 (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo en BOREAS y NOTUS[a]

Fig12a. BOREAS

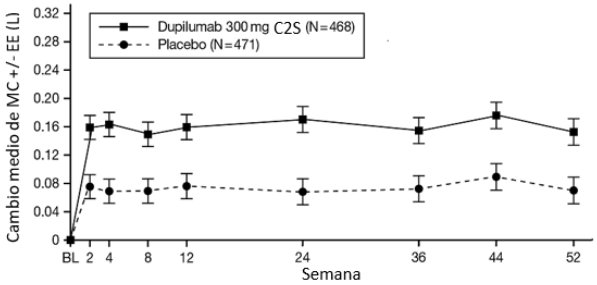
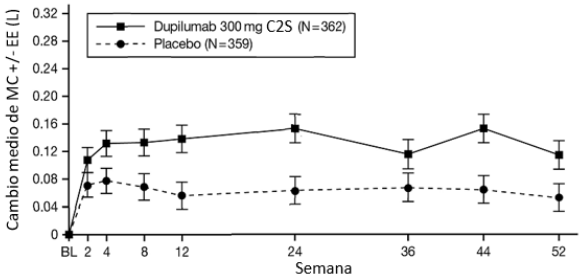


Fig12b. NOTUS



[a] Se presentan los resultados de eficacia para el cambio medio desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador a lo largo del tiempo para 721 de los 935 pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 52 semanas o que habían interrumpido el ensayo en el momento del análisis de los datos.

En el análisis de subgrupos de pacientes con FeNO basal más alta (≥ 20 ppb) en BOREAS (N = 383), el tratamiento con dupilumab mejoró de forma estadísticamente significativa el FEV_1 pre broncodilatador desde el momento basal en la semana 12 (cambio medio de MC: 0,232 dupilumab frente a 0,108 placebo; diferencia media de MC: 0,124 [IC del 95 %: 0,045, 0,203]; p = 0,002) y en la semana 52 (cambio medio de MC: 0,247 dupilumab frente a 0,120 placebo; diferencia media de MC: 0,127 [IC del 95 %: 0,042, 0,212]; p = 0,003) en comparación con placebo. En NOTUS, se observó mejora estadísticamente significativa desde el momento basal en el subgrupo de pacientes con una FeNO basal más alta (≥ 20 ppb) en la semana 12 (N = 355; cambio medio de MC: 0,221 dupilumab frente a 0,081 placebo; diferencia media de MC: 0,141 [IC del 95 %: 0,058, 0,223]; p = 0,001). El tratamiento con dupilumab mejoró el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 52 en el subgrupo de pacientes con FeNO basal más alta (≥20 ppb) en comparación con placebo en NOTUS (N = 264; cambio medio de MC: 0,176 dupilumab frente a 0,095 placebo; diferencia media de MC: 0,081 [IC del 95 %: –0,019, 0,181]), pero no alcanzó la significación estadística.

Se observaron mejoras en la función pulmonar medidas por el FEV_1 pre broncodilatador en todos los subgrupos predefinidos, incluidos edad, sexo, raza, tabaquismo, recuentos de eosinófilos en sangre, número de exacerbaciones en el año anterior (≤2, 3 y ≥4), dosis altas de CEI en el momento basal y FEV_1 post bronchodilatador del porcentaje predicho basal (<50 %, ≥ 50%). En pacientes con enfisema, la mejora en la función pulmonar medida por el FEV_1 pre broncodilatador fue consistente con la población global.

Calidad de vida relacionada con la salud

En BOREAS, se observó una mejora estadísticamente significativa en la puntuación total del SGRQ en pacientes tratados con dupilumab en comparación con placebo (cambio medio de MC: -9,73 dupilumab frente a -6,37 placebo; diferencia media de MC: -3,36 [IC del 95 %: -5,46, -1,27]; p = 0,0017). En NOTUS, dupilumab mejoró nominalmente la puntuación total del SGRQ en la semana 52 en comparación con placebo (cambio medio de MC: -9,82 dupilumab frente a -6,44 placebo; diferencia media de MC: -3,37 [IC del 95 %: -5,81, -0,93]; p = 0,007).

Pacientes con FEV_1 post broncodilatador <30% o >70%

Los pacientes con FEV_1 post broncodilatador <30% o >70% en el momento de la selección fueron excluidos de BOREAS y NOTUS. Sin embargo, se dispone de datos limitados en pacientes con FEV_1 post broncodilatador <30% o >70% en el momento basal.

Eficacia clínica en urticaria crónica espontánea (UCE)

El programa de desarrollo de la urticaria crónica espontánea (UCE) incluyó tres estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntricos y controlados con placebo de 24 semanas de tratamiento (Estudio A de CUPID, Estudio B de CUPID y Estudio C de CUPID). En todos los estudios clínicos de UCE se utilizó dupilumab junto con antihistamínicos H1. La eficacia de dupilumab en pacientes con UCE está respaldada por los Estudios A y C de CUPID, que incluyeron adultos y pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) que eran sintomáticos a pesar del uso de antihistamínicos H1 y no habían recibido terapias previas anti-IgE. La seguridad de dupilumab en pacientes con UCE está respaldada por los Estudios A, B y C de CUPID. En los Estudios CUPID, los pacientes en el grupo de dupilumab recibieron inyecciones subcutáneas de dupilumab 600 mg el día 1, seguidas de 300 mg cada dos semanas (C2S). Los pacientes adolescentes con un peso < 60 kg recibieron dupilumab 400 mg el día 1, seguido de 200 mg cada dos semanas (C2S).

Estudio A y Estudio C de CUPID

Los Estudios A y C de CUPID evaluaron la eficacia de dupilumab en participantes con UCE que eran sintomáticos a pesar del uso de antihistamínicos H1 y no habían recibido terapia previa anti-IgE. Estos estudios incluyeron 289 pacientes a partir de 6 años de edad que fueron aleatorizados para recibir dupilumab cada dos semanas (N=144) o placebo (N=145) añadido a la terapia antihistamínica de base.

La variable primaria de eficacia fue el cambio desde el momento basal en la puntuación de la actividad de la urticaria durante 7 días (*Urticaria Activity Score 7*, UAS7) en la semana 24. La gravedad de la enfermedad se midió mediante una puntuación semanal de actividad de la urticaria (UAS7, intervalo 0-42), que está compuesta por la puntuación semanal de gravedad del prurito (*Itch Severity Score 7*, ISS7, intervalo 0-21) y la puntuación semanal del recuento de habones (*Hives Severity Score 7*, HSS7, intervalo 0-21).

La variable secundaria clave fue el cambio desde el momento basal en la puntuación de la gravedad del prurito durante 7 días (ISS7) en la semana 24. La puntuación ISS7 se definió como la suma de las puntuaciones diarias de la gravedad del prurito (ISS) registradas a la misma hora del día durante un periodo de 7 días, con un intervalo de 0 a 21.

Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio desde el momento basal en la puntuación de la gravedad de los habones durante 7 días (HSS7) en la semana 24 y la proporción de pacientes que

alcanzaron la UAS7≤6 y UAS7=0 en la semana 24.

Las características demográficas y basales de los Estudios A y C de CUPID se proporcionan en la Tabla 35 a continuación.

Tabla 35: Características demográficas y basales del Estudio A y Estudio C de CUPID

Parámetro	**Estudio A de CUPID (N=138)**	**Estudio C de CUPID (N=151)**	**Agrupado (N=289)**
Edad (años), media (DE)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Hombres	34,1	29,8	31,8
IMC (kg/m^2), media (DE)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Duración de la enfermedad, media (DE)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Puntuación UAS7 basal, media (DE)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Actividad grave de la UCE (UAS7 ≥28)	70,3	59,6	64,7
Puntuación ISS7 basal, media (DE)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Puntuación HSS7 basal, media (DE)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Puntuación del test de control de la urticaria (*Urticaria Control Test*, UCT) basal, media (DE)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
IgE total basal (UI/ml), mediana	101,0	107,3	103,0

Los resultados para las variables primaria y secundarias en el Estudio A y Estudio C de CUPID se presentan en la Tabla 36.

Tabla 36: Resultados de las variables primaria y secundarias del Estudio A y Estudio C de CUPID

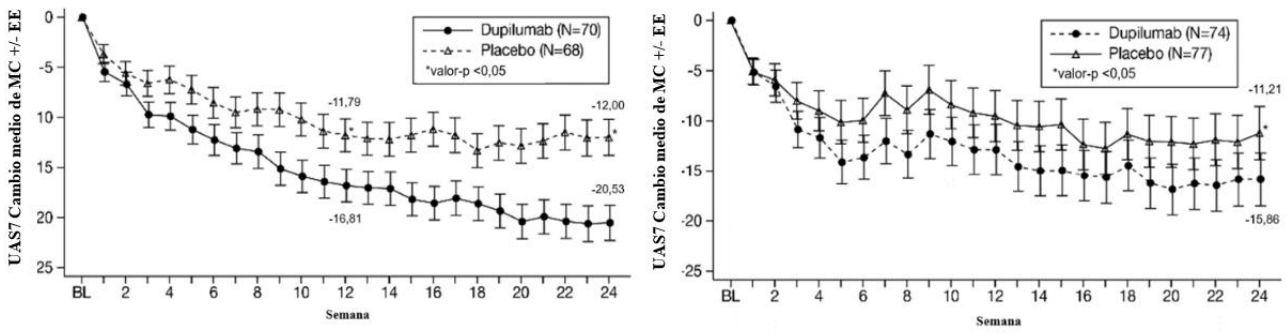
	Estudio A de CUPID			Estudio C de CUPID		
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Diferencia (IC del 95%) para Dupilumab *vs.* Placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Diferencia (IC del 95%) para Dupilumab *vs.* Placebo[b]**
Variable primaria						
Cambio desde el momento basal en UAS7 en la semana 24[a]	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16, -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65, -0,65)
Variable secundaria						
Cambio desde el momento basal en ISS7 en la semana 24[a]	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63, - 1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65, -0,43)
Cambio desde el momento basal en HSS7 en la semana 24[a]	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78, - 1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15, -0,19)
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Relación de probabilidades (IC del 95%) para Dupilumab *vs.* Placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Relación de probabilidades (IC del 95%) para Dupilumab *vs.* Placebo[b]**
Proporcion de pacientes con UAS7 ≤6 en la semana 24[a]	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301, 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371, 7,176)
Proporcion de pacientes con UAS7 = 0 en la semana 24[a]	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173, 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127, 6,359)

[a] Los valores presentados son el cambio medio de MC desde el momento basal (EE) para las variables continuas y el número y porcentaje de pacientes respondedores para las variables binarias.
[b] La diferencia es la diferencia media de MC para las variables continuas y la relación de probabilidades para las variables binarias.

El tratamiento con dupilumab dio lugar a una mejora a lo largo del tiempo en UAS7 durante el periodo de tratamiento de 24 semanas (Figura 13).

Figura 13: Cambio medio de MC desde el momento basal en UAS7 hasta la semana 24 en el Estudio A y Estudio C de CUPID, población analizada por intención de tratar (ITT, por sus siglas en ingles)

Figura 13a. Estudio A **Fiura 13b. Estudio C**



Se observó una mejora similar en HSS7 e ISS7 durante 24 semanas.

Población pediátrica

Dermatitis atópica
La seguridad y la eficacia de dupilumab se han establecido en pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores con dermatitis atópica. El uso de dupilumab en este grupo de edad está respaldado por el estudio AD-1526 que incluyó a 251 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave, en el estudio AD-1652 que incluyó a 367 pacientes pediátricos de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave y el estudio AD-1539 que incluyó a 162 niños de 6 meses a 5 años con dermatitis atópica de moderada a grave (125 de los cuales tenían dermatitis atópica grave). El uso a largo plazo está respaldado por el estudio AD-1434 en el que participaron 823 pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años de edad; esto incluyó a 275 adolescentes, 368 niños de 6 a 11 años de edad y 180 niños de 6 meses a 5 años de edad. La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los niños de 6 meses a 5 años, de 6 a 11 años, los adolescentes (de 12 a 17 años) y los pacientes adultos con dermatitis atópica (ver sección 4.8). No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 6 meses de edad 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 FEV_1 (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 pivotales 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 de edad con asma.

Esofagitis eosinofílica
La seguridad y la eficacia de dupilumab para el tratamiento de la EEo se han establecido en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. El uso de dupilumab en esta población está respaldado por estudios adecuados y bien controlados y datos farmacocinéticos adicionales. Un total de 72 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad recibieron dupilumab 300 mg CS o placebo durante 24 semanas (TREET Partes A y B). De estos, hubo 37 pacientes tratados con dupilumab en las Partes A y B; 34 continuaron el tratamiento con 300 mg CS durante 28 semanas adicionales (TREET Parte C). Un total de 71 pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad recibieron dupilumab 100 mg C2S, 200 mg C2S, 300 mg C2S o placebo durante 16 semanas (EoE KIDS Parte A). De estos, hubo 37 pacientes tratados con dupilumab en la Parte A y todos continuaron el tratamiento con estas pautas posológicas de dupilumab durante 36 semanas adicionales (EoE KIDS Parte B). El uso de dupilumab 300 mg CS en pacientes de 1 a 11 años de edad con EEo con un peso corporal ≥ 40 kg también está respaldado por un análisis farmacocinético de la población [ver sección 5.1]. La seguridad y eficacia de dupilumab en adultos y pacientes pediátricos fueron similares [ver sección 4.8 y sección 5.1].

Urticaria crónica espontánea
La seguridad y la eficacia de dupilumab para el tratamiento de la UCE se han establecido en pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad.
La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos < 2 años de edad con UCE no se han establecido [ver sección 4.2].

Un total de 12 adolescentes de 12 a 17 años de edad con UCE participaron en el Estudio A, B y C de CUPID, y recibieron dupilumab 200 mg C2S (30 kg a <60 kg), 300 mg C2S (≥60 kg) o placebo. La efectividad de dupilumab para el tratamiento de la UCE en adolescentes se basa en la extrapolación de la eficacia en adultos con esta patología. La dosis recomendada en adolescentes se basa en el peso corporal.

Un total de 20 pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad con UCE participaron en los Estudios CUPID (A y C) y PKM16982. 18 niños recibieron dupilumab [200 mg C4S (5 kg a <15 kg), 300 mg C4S (15 kg a <30 kg) o 200 mg C2S (30 kg a <60 kg)] y 2 recibieron placebo. La efectividad de dupilumab para el tratamiento de la UCE en pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad se basa en la extrapolación de la eficacia en adultos con esta patología. La dosis recomendada en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal.

La eficacia de dupilumab para el tratamiento de la UCE en niños de 2 a 11 años de edad está respaldada además por el estudio PKM16982, en el que participaron 15 pacientes que recibieron 200 mg C4S (N=1), 300 mg C4S (N=6) o 200 mg C2S (N=8).

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 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, prurigo nodular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y penfigoide ampolloso (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, RSCcPN, PN, EEo, EPOC y UCE.

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 ($t_{máx}$) fue 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab tras una dosis s.c. es similar entre pacientes con dermatitis atópica, asma, RSCcPN, EEo, EPOC y UCE, 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 ± DE de las concentraciones mínimas en estado estacionario osciló entre 55,3 ± 34,3 µg/ml y 81,5 ± 43,9 µg/ml para 300 mg administrados C2S, entre 172 ± 76,6 µg/ml y 195 ± 71,7 µg/ml para 300 mg administrados cada semana y entre 29,2 ± 18,7 y 36,5 ± 22,2 µg/ml para 200 mg administrados C2S.

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-4Rα mediada por células diana.
Después de la última dosis en estado estacionario de 300 mg CS, 300 mg C2S, 200 mg C2S, 300 mg C4S o 200 mg C4S de dupilumab, la mediana de los tiempos para disminuir por debajo del límite inferior de detección, estimado mediante el análisis FC de la población, osciló entre 9-13 semanas en adultos y adolescentes y es aproximadamente 1,5 veces y 2,5 veces más larga en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad y pacientes pediátricos menores de 6 años de edad, respectivamente.

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 1.539 pacientes con dermatitis atópica, incluyendo pacientes con dermatitis atópica de manos y pies 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 71 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 edad.

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.

De los 152 pacientes con PN expuestos a dupilumab, un total de 37 tenían 65 años de edad o más. Un total de 8 pacientes tenían 75 años de edad o más. La eficacia y la seguridad en estos grupos de edad fueron similares a las de la población global del estudio.

Solo hubo 2 pacientes mayores de 65 años con EEo expuestos a dupilumab.

De los 938 pacientes con EPOC expuestos a dupilumab, un total de 551 tenían 65 años de edad o más, incluidos 116 pacientes de 75 años de edad o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población global del estudio.

De los 198 pacientes con UCE expuestos a dupilumab, un total de 30 tenían 65 años de edad o más, incluidos 7 pacientes de 75 años de edad 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. Solo hubo 6 pacientes expuestos a dupilumab con peso corporal ≥130 kg en los estudios clínicos de RSCcPN.

Población pediátrica

Dermatitis atópica
Según el análisis farmacocinético de la población, la edad no afectó al aclaramiento de dupilumab en adultos y en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad. En pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad, el aclaramiento aumentó con la edad pero se adapta en la pauta posológica recomendada.

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 6 meses de edad) o con peso corporal < 5 kg con dermatitis atópica.

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

Para los niños de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica que reciben una dosis cada cuatro semanas (C4S) de 300 mg (≥ 15 kg) en AD-1652, la media ± DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de 76,3 ± 37,2 µg/ml. En la semana 16 en AD-1434, en niños de 6 a 11 años de edad 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 ± DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de 108 ± 53,8 µg/ml. Para los niños de 6 a 11 años de edad 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.

Para los niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica que reciben una dosis cada cuatro semanas (C4S) de 300 mg (≥ 15 a < 30 kg) o 200 mg (≥ 5 a < 15 kg), la media ± DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de 110 ± 42,8 µg/ml y de 109 ± 50,8 µg/ml, respectivamente.

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

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST. La media ± DE de las concentraciones mínimas en estado estacionario de dupilumab fueron de 107 ± 51,6 µg/ml y 46,7 ± 26,9 µg/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 ± DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de 58,4 ± 28,0 µg/ml y 85,1 ± 44,9 µg/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 de edad) con RSCcPN.

PN
No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 18 años de edad) con PN.

Esofagitis eosinofílica
Un total de 35 adolescentes de 12 a 17 años con esofagitis eosinofílica que pesaban ≥ 40 kg participaron en TREET Partes A y B, recibiendo una dosis de 300 mg cada semana (CS). La media ± DE de la concentración mínima en estado estacionario de dupilumab fue de 227 ± 95,3 µg/ml.

En un estudio clínico (EoE KIDS Parte A), se investigó la farmacocinética de dupilumab en 36 niños de 1 a 11 años de edad con EEo que recibieron dupilumab [≥5 kg a <15 kg (100 mg C2S), ≥15 kg a <30 kg (200 mg C2S) y ≥30 kg a <60 kg (300 mg C2S)], la media ± DE de la concentración mínima en estado estacionario de dupilumab fue de 163 ± 60,8 µg/ml.

Se realizaron simulaciones para pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad con un modelo farmacocinético de la población para predecir las concentraciones mínimas de dupilumab en estado estacionario de la siguiente manera: ≥15 kg a <30 kg que recibieron 200 mg C2S (170±78 µg/ml); ≥30 kg a <40 kg que recibieron 300 mg C2S (158±63 µg/ml) o ≥40 kg que recibieron 300 mg CS (276±99 µg/ml). También se simularon concentraciones mínimas en estado estacionario para adultos y pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad y pacientes de ≥30 kg a <40 kg que recibieron 300 mg C2S (159 ± 61 µg/ml).

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

UCE
El uso de dupilumab 200 mg C4S, 300 mg C4S o 200 mg C2S en pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad con UCE con un peso corporal <60 kg está respaldado por un análisis farmacocinético de la población.

No se ha establecido la farmacocinética en pacientes pediátricos (<2 años de edad) con UCE.

Un total de 12 adolescentes de 12 a 17 años de edad con UCE participaron en el Estudio A, B y C de CUPID. Las concentraciones mínimas en estado estacionario observadas de los 5 pacientes adolescentes con UCE que recibieron dupilumab 300 mg C2S o 200 mg C2S durante 24 semanas, estuvieron dentro del intervalo de las concentraciones mínimas en estado estacionario individuales en pacientes adultos con UCE que recibieron dupilumab 300 mg C2S durante 24 semanas.

Un total de 20 niños de 2 a 11 años de edad con UCE participaron en PKM16982 y los Estudios CUPID (A y C). En la semana 24, la concentración mínima media en estado estacionario observada ± DE de los 18 pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad con UCE que recibieron dupilumab 200 mg C4S, 300 mg C4S o 200 mg C2S fue de 91,1 ± 39,4 μg/ml.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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-4Rα 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-4Rα de monos, no se observaron anomalías fetales en las dosis que saturan la IL-4Rα.

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-4Rα no mostraron alteración de la fertilidad (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Arginina monohidrocloruro
L-Histidina
L-Histidina monohidrocloruro monohidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial (E 260)
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, la jeringa precargada o la pluma precargada se pueden sacar de la nevera y conservar en el envase durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente hasta 25 °C, protegidas de la luz. La fecha en que se saca de la nevera se anotará en el espacio provisto para ello en el envase exterior. El envase se debe desechar si se deja fuera de la nevera durante más de 14 días o si ha pasado la fecha de caducidad.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).

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 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 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
- 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

Al final del prospecto se proporcionan instrucciones completas para la administración de Dupixent en una jeringa precargada o en una pluma precargada.

La solución debe ser transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido. Si la solución está turbia, decolorada o contiene partículas visibles, no se debe utilizar la solución.

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 ºC 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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
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
Fecha de la última renovación: 02 septiembre 2022

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.

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).

Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 2,28 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 200 mg (1,14 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

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 meses a 11 años de edad
Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 meses 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 de edad
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.

Esofagitis eosinofílica (EEo)

Dupixent está indicado para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, con un peso mínimo de 15 kg, que no están adecuadamente controlados, son intolerantes o no son candidatos a la terapia con medicamentos convencionales (ver sección 5.1).

Urticaria crónica espontánea (UCE)

Dupixent está indicado para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea de moderada a grave en adultos, adolescentes y niños (a partir de los 2 años), con respuesta inadecuada a los antihistamínicos H1 y que no han recibido terapia previa anti-IgE para la UCE.

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

Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad 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 de edad
La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 a 11 años de edad se especifica en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años de edad 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.

Niños de 6 meses a 5 años de edad
La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 meses a 5 años de edad se especifica en la Tabla 3.

Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg)	200 mg cada 4 semanas (C4S)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg)	300 mg cada 4 semanas (C4S)

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 de edad) 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 de edad
La dosis recomendada de dupilumab para pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad se especifica en la Tabla 4.

Tabla 4: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años de edad con asma

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	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, la dosis recomendada se proporciona 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). Se recomienda que las reducciones de esteroides se realicen 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.

Esofagitis eosinofílica (EEo)

La dosis recomendada de dupilumab para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, con un peso mínimo de 15 kg, se especifica en la Tabla 5.

Tabla 5: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad con EEo

Peso corporal	Dosis
15 kg a menos de 30 kg	200 mg cada dos semanas (C2S)
30 kg a menos de 40 kg	300 mg cada dos semanas (C2S)
40 kg o más	300 mg cada semana (CS)

Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo.

Urticaria crónica espontánea (UCE)

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.

Niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad)
La dosis recomendada de dupilumab para niños y pacientes adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la Tabla 6.

Tabla 6: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños y pacientes adolescentes de 6 a 17 años de edad con UCE*

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 30 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
30 kg a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada dos semanas (C2S)
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

*Para pacientes que pesan de 5 kg a menos de 15 kg la dosis recomendada es de 200 mg cada 4 semanas (C4S).

Niños de 2 a 5 años de edad
La dosis recomendada de dupilumab para niños de 2 a 5 años de edad se especifica en la Tabla 7.

Tabla 7: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 2 a 5 años de edad con UCE

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg cada cuatro semanas (C4S)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg cada cuatro semanas (C4S)

No se ha estudiado la dosificación de dupilumab más allá de las 24 semanas en pacientes con UCE. Después de 24 semanas, se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para la UCE.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de la pauta semanal, la dosis se debe administrar tan pronto como sea posible, empezando una nueva pauta en función de esta fecha.

Si se olvida una dosis de la pauta cada dos semanas, administre la inyección dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada y luego siga con la pauta original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, espere hasta la siguiente dosis de la pauta original.

Si se olvida una dosis de la pauta cada 4 semanas, administre la inyección dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada y luego siga con la pauta original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, administre la dosis, empezando una nueva pauta en función de esta fecha.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años) (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 de edad o en adultos con dermatitis atópica o UCE (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con dermatitis atópica menores de 6 meses. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con un peso corporal < 5 kg. No hay datos disponibles.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con EEo menores de 1 año de edad, o con un peso corporal < 15 kg.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con UCE menores de 2 años de edad.

Forma de administración

Vía subcutánea

La pluma precargada de dupilumab es para uso en adultos y pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad. La jeringa precargada de dupilumab es para uso en adultos y pacientes pediátricos a partir de 6 meses de edad. La pluma precargada de dupilumab no está diseñada para su uso en niños menores de 2 años de edad.

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.

Cada jeringa precargada o pluma precargada es para un solo uso.

Para las indicaciones que requieren una dosis inicial de 400 mg (ver Posología en la sección 4.2), administrar dos inyecciones consecutivas de 200 mg en diferentes lugares de inyección.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada inyección. Evitar 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. Proporcionar a los pacientes y/o cuidadores 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. En niños a partir de 12 años de edad, se recomienda que dupilumab se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños de 6 meses a menos de 12 años de edad, se recomienda que dupilumab se administre por un cuidador.

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 o EPOC

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

Corticosteroides

Se recomienda que no se interrumpa 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), 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 poliangeítis (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 poliangeítis, 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).

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 asma comórbida

Aconsejar a los pacientes que reciben dupilumab y que también tienen asma comórbida que no ajusten o interrumpan sus tratamientos de asma sin consultar con sus médicos. Monitorizar cuidadosamente a los pacientes con asma comórbida después de la interrupción de dupilumab.

Vacunaciones

El uso simultáneo de las vacunas vivas y vivas atenuadas con dupilumab se debe evitar, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia clínica. 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. No hay datos clínicos disponibles para respaldar una guía más específica para la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes tratados con dupilumab. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna TdaP y la vacuna meningocócica de polisacárido (ver sección 4.5).

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”.

Polisorbato 80 (E433)

Este medicamento contiene 2,28 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 200 mg (1,14 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

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 en dermatitis atópica, asma y RSCcPN son reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgia, herpes oral y eosinofilia. Se notificó una reacción adversa adicional de hematoma o equimosis en el lugar de la inyección en EEo, EPOC y UCE. Se notificaron reacciones adversas adicionales de induración en el lugar de la inyección y dermatitis en el lugar de la inyección en EPOC y UCE. Se notificaron reacciones adversas adicionales de erupción en el lugar de la inyección en EPOC. 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

Los datos de seguridad de dupilumab presentados en la Tabla 8 derivaron predominantemente de 12 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN. Estos estudios en los que participaron 4.206 pacientes que recibieron dupilumab y 2.326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado son representativos del perfil de seguridad general de dupilumab.

En la tabla 8 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8: Lista de reacciones adversas

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

* 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 periodo de tratamiento. En el estudio de dermatitis atópica OLE a largo plazo (AD-1225) a 5 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 y EPOC, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo. Entre los pacientes con RSCcPN y prurigo nodular (PN), la frecuencia de conjuntivitis fue mayor en dupilumab que en placebo, aunque menor que la observada en pacientes con dermatitis atópica. Entre los pacientes con EEo y UCE, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre los grupos de dupilumab y placebo. No hubo casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN, PN, EEo y UCE (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 5 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 en las indicaciones de dermatitis atópica, asma, RSCcPN, EPOC y UCE. 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 5 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225). En comparación con el placebo, no se observó aumento en los recuentos medios de eosinófilos en sangre en PN (PRIME y PRIME2). La media y la mediana de los recuentos de eosinófilos en sangre disminuyeron hasta cerca de los niveles basales o se mantuvieron por debajo de los niveles basales en la EEo y EPOC (BOREAS y NOTUS) durante el tratamiento del estudio.

Se observaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/µl) en < 3 % de los pacientes tratados con dupilumab y en < 0,5 % en los pacientes tratados con placebo (estudios SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST y VOYAGE, SINUS-24 y SINUS-52, PRIME y PRIME2, TREET Partes A y B, BOREAS y NOTUS; y Estudio A, B y C de CUPID).

Se observaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/µl) en el 8,4 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 0 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio AD-1539, con la mediana de recuentos de eosinófilos que desciende por debajo del nivel basal al final del periodo de tratamiento.

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 5 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.

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 PN. En el grupo de seguridad, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y el 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

La incidencia global de infecciones fue numéricamente mayor con dupilumab (32,0 %) en comparación con placebo (24,8 %) en la semana 24 en el grupo de seguridad del estudio EoE TREET (Partes A y B). La incidencia global de infecciones fue numéricamente mayor con placebo (41,2 %) en comparación con dupilumab (35,8 %) en el estudio EoE KIDS (Parte A). En el grupo de seguridad de 24 semanas, para el estudio EoE TREET (Partes A y B), se notificaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 0 % de los pacientes tratados con placebo. No se notificaron infecciones graves en el estudio EoE KIDS (Parte A). Las infecciones del tracto respiratorio superior compuestas por varios términos, incluidos, entre otros, COVID-19, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior, fueron numéricamente mayores con dupilumab (17,2 %) en comparación con placebo (10,3 %) en EoE TREET (Partes A y B), y con dupilumab (26,9 %) en comparación con placebo (20,6 %) en el estudio EoE KIDS (Parte A).

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 EPOC. Se notificaron infecciones graves en el 4,9 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 4,8 % 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 CUPID (A, B y C). En el grupo de seguridad, se observaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 0,5 % de los pacientes tratados con placebo. No se observaron infecciones graves en niños tratados con dupilumab en el estudio PKM16982.

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 adultos con PN que recibieron dupilumab 300 mg C2S durante 24 semanas, pacientes pediátricos (de 6 meses a 11 años de edad) con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 200 mg C2S, 200 mg C4S o 300 mg C4S durante 16 semanas y pacientes (de 6 a 11 años de edad) 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 5 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.

Aproximadamente el 1 % de los pacientes a partir de 1 año de edad con EEo que recibieron dupilumab 300 mg CS (> 40 kg), 300 mg C2S ($\geq$ 30 kg a < 60 kg), 200 mg C2S ($\geq$ 15 kg a < 30 kg) o 100 mg C2S ($\geq$ 5 kg a < 15 kg) durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; las respuestas AAF no fueron ni persistentes ni neutralizantes.

Aproximadamente el 8 % de los pacientes con EPOC que recibieron dupilumab 300 mg C2S durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 3 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 3 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4,7 % de los pacientes adultos con UCE que recibieron dupilumab 300 mg C2S y pacientes adolescentes con UCE que recibieron dupilumab 300 mg o 200 mg C2S durante 24 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 0,5 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 1 % presentaron anticuerpos neutralizantes. Ningún paciente pediátrico de 2 a 11 años de edad con UCE que recibió dupilumab 200 mg C4S, 300 mg C4S o 200 mg C2S durante 24 semanas desarrolló una respuesta AAF positiva a dupilumab.

Independientemente de la edad o población, hasta el 7 % de los pacientes en los grupos placebo fueron positivos para anticuerpos a dupilumab; hasta el 3 % mostraron respuesta AAF persistente y hasta el 2 % 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

Adolescentes (12 a 17 años de edad)
La seguridad de dupilumab se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad 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.

Niños de 6 a 11 años de edad
La seguridad de dupilumab se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave (AD-1652). El perfil de seguridad de dupilumab con CET concomitantes en estos pacientes hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

Niños de 6 meses a 5 años de edad
La seguridad de dupilumab con CET concomitantes se evaluó en un estudio de 161 pacientes de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave, que incluyó un subgrupo de 124 pacientes con dermatitis atópica grave (AD-1539). El perfil de seguridad de dupilumab con CET concomitantes en estos pacientes hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica.

Dermatitis atópica de manos y pies
La seguridad de dupilumab se evaluó en 27 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de manos y pies de moderada a grave (AD-1924). El perfil de seguridad de dupilumab en estos pacientes hasta la semana 16 fue consistente con el perfil de seguridad de los estudios en adultos y pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores con DA de moderada a grave.

Asma

Adolescentes (12 a 17 años de edad)
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 pivotales de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

Niños de 6 a 11 años de edad
En niños de 6 a 11 años de edad 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 de edad con asma de moderada a grave, se notificó eosinofilia (eosinófilos en sangre ≥ 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.

La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en un estudio de extensión abierto (EXCURSION) en niños de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave que participaron previamente en VOYAGE. Entre los 365 pacientes que participaron en EXCURSION, 350 completaron 52 semanas de tratamiento y 228 pacientes completaron una duración acumulada de tratamiento de 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION). El perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab en EXCURSION fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio pivotal de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

EEo

Adolescentes (12 a 17 años de edad)
Un total de 99 adolescentes de 12 a 17 años de edad con EEo participaron en el estudio TREET (Partes A y B). El perfil de seguridad observado fue similar al observado en adultos.

Niños de 1 a 11 años de edad
La seguridad de dupilumab se evaluó en un ensayo de 101 niños de 1 a 11 años de edad con EEo (EoE KIDS Parte A). El perfil de seguridad de dupilumab en estos pacientes hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad con EEo.

A un total de 98 pacientes que completaron la Parte A se les dio la opción de participar en un periodo de extensión de tratamiento activo de 36 semanas (EoE-KIDS Parte B). El perfil de seguridad de dupilumab hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

Urticaria crónica espontánea

Adolescentes (12 a 17 años de edad)
La seguridad de dupilumab se evaluó en 12 adolescentes de 12 a 17 años de edad con UCE incluidos en CUPID (Estudio A, B y C). Se notificó un acontecimiento adverso en un adolescente tratado con dupilumab.

Niños (2 a 11 años de edad)
La seguridad de dupilumab se evaluó en 18 niños de 2 a 11 años de edad con UCE incluidos en PKM16982 y CUPID (Estudio A y C). Estos datos fueron generalmente consistentes con el perfil de seguridad observado en los pacientes con UCE tratados 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 meses a 17

años de edad 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, AD-1652 y AD-1539. 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 179 que completaron al menos 260 semanas del estudio. El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta 5 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.

El perfil de seguridad de dupilumab en niños con asma de 6 a 11 años de edad que participaron en el estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas (EXCURSION) fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio pivotal de asma (VOYAGE) durante 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.

Esofagitis eosinofílica

El perfil de seguridad de dupilumab hasta la semana 52 en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad (TREET Parte C) y en niños de 1 a 11 años de edad (EoE KIDS Parte B) fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24 en TREET Partes A y B y en la semana 16 en EoE KIDS Parte A.

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-4Rα/γc), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα). La IL-4 e IL-13 son los principales impulsores en la inflamación tipo 2 presente en enfermedades como la dermatitis atópica, el asma, la EEo y la UCE. 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 de edad) 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 de edad)

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 de edad 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 dupilumab que se administró mediante inyecciones subcutáneas (s.c.), ya sea como: 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 cada dos semanas (C2S) para pacientes con un peso basal de ≥ 60 kg; o 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. 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 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.

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 9.

Tabla 9: 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 %[d]
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	12,9 %	61,0 %[d]
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	8,2 %	41,5 %[d]
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	2,4 %	23,2 %[d]
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 %[d] (3,99)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 %[d] (3,43)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento[c]	4,8 %	36,6 %[d]
CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-5,1 (0,62)	-8,5[d] (0,50)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	19,7 %	60,6 %[e]
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-3,8 (0,96)	-10,1[d] (0,76)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	9,5 %	63,4 %[e]

[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 grupos de placebo y dupilumab, respectivamente).
[d] valor-p < 0,0001 (estadísticamente significativo frente a placebo con ajuste por multiplicidad).
[e] valor-p nominal < 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.

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 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.

Pacientes pediátricos (de 6 a 11 años de edad)

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 de edad, con DA grave 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 ≥ 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.

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.

Respuesta clínica

La Tabla 10 presenta los resultados por estratos de peso basal para las pautas posológicas autorizadas.

Tabla 10: 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)**
	≥ 15 kg	**≥ 15 kg**	**≥ 30 kg**	**≥ 30 kg**
IGA de 0 o 1[b], % de pacientes que responden al tratamiento[c]	32,8 %[f]	11,4 %	39,0 %[h]	9,7 %
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	91,0 %[f]	43,1 %	86,4 %[g]	43,5 %
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	69,7 %[f]	26,8 %	74,6 %[g]	25,8 %
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	41,8 %[f]	7,3 %	35,6 %[h]	8,1 %
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-82,1 %[f] (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 %[g] (3,61)	-48,3 % (3,63)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-54,6 %[f] (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 %[g] (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento[c]	50,8 %[f]	12,3 %	61,4 %[g]	12,9 %
CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-10,6[f] (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8[g] (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	77,3 %[g]	38,8 %	80,8 %[g]	35,8 %
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-13,6[f] (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6[g] (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	81,7 %[g]	32,0 %	79,3 %[g]	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.
[f] valor-p < 0,0001 (estadísticamente significativo frente a placebo con ajuste por multiplicidad).
[g] valores-p nominal < 0,0001
[h] valor-p nominal = 0,0002

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).

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 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.

Pacientes pediátricos (de 6 meses a 5 años de edad)

La eficacia y seguridad de dupilumab + CET en pacientes pediátricos se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1539) en 162 pacientes de 6 meses a 5 años de edad, con DA de moderada a grave (población analizada por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)) definida por una puntuación de ≥ 3 en la escala de IGA (escala de 0 a 4), una puntuación ≥ 16 en el EASI (escala de 0 a 72) y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 10. De los 162 pacientes, 125 pacientes tenían DA grave definida por una puntuación de 4 en la escala de IGA. Los pacientes aptos incluidos en este estudio habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica. La inclusión se estratificó por peso basal (≥ 5 a < 15 kg y ≥ 15 a < 30 kg).

Los pacientes en el grupo de dupilumab C4S + CET con peso basal de ≥ 5 a < 15 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg en el día 1, seguida de 200 mg C4S desde la semana 4 hasta la semana 12, y los pacientes con peso basal de ≥ 15 a < 30 kg recibieron una dosis inicial de 300 mg en el día 1, seguida de 300 mg C4S desde la semana 4 hasta la semana 12. 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 el estudio AD-1539, la edad media fue de 3,8 años, la mediana del peso fue de 16,5 kg, el 38,9 % de los pacientes eran mujeres, el 68,5 % eran de raza blanca, el 18,5 % eran de raza negra y el 6,2 % eran asiáticos. Al inicio del estudio, la afectación media de la superficie corporal (SC) fue del 58,4 % y el 15,5 % habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos no esteroideos. También al inicio, la puntuación media en el EASI fue de 34,1 y el promedio semanal de la puntuación del peor picor diario fue de 7,6 en una escala de 0-10. En general, el 81,4 % de los pacientes tenían al menos una enfermedad alérgica comórbida; el 68,3 % tenía alergias alimentarias, el 52,8 % otras alergias, el 44,1 % tenía rinitis alérgica y el 25,5 % tenía asma.

Estas características basales de la enfermedad fueron comparables entre las poblaciones con DA de moderada a grave y grave.

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. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 (“aclaramiento total de la piel”) o 1 (“aclaramiento casi total de la piel”) en la semana 16.

Respuesta clínica

Los resultados de eficacia en la semana 16 para AD-1539 se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados de la eficacia de dupilumab con CET concomitantes en AD-1539 en la semana 16 (GAC)[a]

	Dupilumab 200 mg (5 a < 15 kg) o 300 mg (15 a < 30 kg) C4S[d]+ CET (población ITT) (N=83)[a]	**Placebo + CET (población ITT) (N=79)**	**Dupilumab 200 mg (5 a < 15 kg) o 300 mg (15 a < 30 kg) C4S[d]+ CET (población con DA grave) (N=63)**	**Placebo + CET (población con DA grave) (N=62)**
IGA de 0 o 1[b, c]	27,7%[e]	3,9%	14,3%[f]	1,7%
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento[c]	68,7%[e]	20,2%	60,3%[g]	19,2%

EASI-75[c]	53,0%[e]	10,7%	46,0%[g]	7,2%
EASI-90[c]	25,3%[e]	2,8%	15,9%[h]	0%
EASI, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-70,0%[e] (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4%[g] (5,01)	-10,3% (5,16)
NRS del peor picor/rascado, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)*	-49,4%[e] (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8[g] (5,35)	0,5 (5,40)
NRS del peor picor/rascado (≥4 puntos de mejora)[c]*	48,1%[e]	8,9%	42,3%[i]	8,8%
NRS de la calidad del sueño del paciente, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)*	2,0[e] (0,25)	0,3 (0,26)	1,7[g] (0,25)	0,2 (0,25)
NRS del dolor en la piel del paciente, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)*	-3,9[e] (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4[g] (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)*	-12,9[e] (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6[g] (0,93)	-2,5 (0,95)

[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 (62 % y 19 % en los grupos de placebo y dupilumab, respectivamente) o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.
[d] En el día 1, los pacientes recibieron 200 mg (5 a < 15 kg) o 300 mg (15 a < 30 kg) de dupilumab.
[e]valores–p < 0,0001,[f]valor-p nominal < 0,05, [g]valor-p nominal < 0,0001,[h]valor-p nominal < 0,005, [i]valor-p nominal < 0,001
*Resultado notificado por el cuidador

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab + CET logró una rápida mejora en la NRS del peor picor/rascado (*Worst Scratch/Itch NRS*) en comparación con el placebo + CET (que se define como una mejora ≥ 4 puntos ya en en la semana 3, p nominal < 0,005) y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del peor picor/rascado siguió aumentando durante el periodo de tratamiento.

En este estudio, dupilumab mejoró de forma significativa la calidad de vida relacionada con la salud medida por el índice de calidad de vida dermatológica en niños (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) (en 85 pacientes de 4 a 5 años) y el índice de calidad de vida dermatológica infantil (*Infants' Dermatology Quality of Life Index*, IDQOL) (en 77 pacientes de 6 meses a 3 años). En la población analizada por intención de tratar (ITT), se observaron mayores cambios medios de MC en las puntuaciones del CDLQI y el IDQOL desde el momento basal hasta la semana 16 en el grupo de dupilumab + CET (-10,0 y -10,9) en comparación con el grupo de placebo + CET (-2,5 y -2,0), respectivamente (p<0,0001). Se observaron mejoras similares tanto en el CDLQI como en el IDQOL en la población con DA grave.

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. 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 el estudio AD-1539.

Dermatitis atópica de manos y pies (adultos y adolescentes)

La eficacia y seguridad de dupilumab se evaluó en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y controlado con placebo de 16 semanas de duración (AD-1924) en 133 adultos y pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de manos y pies de moderada a

grave, definida por una puntuación en la escala de IGA (manos y pies) ≥3 (escala de 0 a 4) y una puntuación en la Escala de Valoración Numérica (*Numeric Rating Scale*, NRS) del prurito de manos y pies para la intensidad máxima de picor ≥ 4 (escala de 0 a 10). Los pacientes aptos habían presentado previamente una respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento de la dermatitis de manos y pies con medicamentos tópicos para la DA.

En el ensayo AD-1924, el 38 % de los pacientes eran hombres, el 80 % eran de raza blanca, el 72 % de los pacientes tenían una puntuación IGA basal (manos y pies) de 3 (dermatitis atópica moderada de manos y pies) y el 28 % de los pacientes tenían una puntuación IGA basal (manos y pies) de 4 (dermatitis atópica grave de manos y pies). El promedio semanal basal de la puntuación en la NRS del prurito de manos y pies fue de 7,1.

La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó una puntuación en la escala de IGA de manos y pies de 0 ("aclaramiento total de la piel") o 1 ("aclaramiento casi total de la piel") en la semana 16. La variable secundaria clave fue la reducción del picor medida por la NRS del prurito de manos y pies (≥4 puntos de mejora). Otros resultados notificados por los pacientes incluyeron la evaluación de la NRS del dolor en la piel de manos y pies (0-10), la NRS de la calidad del sueño (0-10), la calidad de vida en el Cuestionario de Eccema de Manos (0-117) (*quality of life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ) y la productividad laboral y el deterioro (*work productivity and impairment*, WPAI) (0 - 100 %).
La proporción de pacientes que alcanzó un IGA (manos y pies) de 0 a 1 en la semana 16 fue del 40,3 % para dupilumab y del 16,7 % para placebo (diferencia de tratamiento 23,6, IC del 95 %: 8,84, 38,42). La proporción de pacientes con mejora (reducción) del promedio semanal en la NRS del prurito de manos y pies ≥4 en la semana 16 fue del 52,2 % para dupilumab y del 13,6 % para placebo (diferencia de tratamiento 38,6, IC del 95 %: 24,06, 53,15).

Se observaron mejoras mayores en la NRS del dolor en la piel de manos y pies, la NRS de la calidad del sueño, la puntuación QoLHEQ y la WPAI del deterioro general del trabajo y el deterioro de la actividad rutinaria desde el momento basal hasta la semana 16 en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (cambio medio de MC de dupilumab *vs* placebo: -4,66 frente a -1,93 [p < 0,0001], 0,88 frente a -0,00 [p < 0,05], -40,28 frente a -16,18 [p < 0,0001], -38,57 % frente a -22,83 % [p nominal <0,001] y -36,39 % frente a -21,26 % [p nominal < 0,001] respectivamente).

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 de edad). 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 de edad). 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 (FEV_1, por sus siglas en inglés) (l). También se determinó la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el periodo 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 de edad). 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. Las variables primarias fueron la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación graves durante las 52 semanas del periodo controlado con placebo y el cambio en el FEV_1 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. La dosis de los corticosteroides orales (CEO) se optimizó durante el periodo de selección. 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 12 a continuación.

Tabla 12: 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 (± DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% de pacientes con FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	 49,9 21,6	 49,6 20,5	 54,3 25,2
Media de IgE total UI/ml (± DE)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Recuento medio basal de eosinófilos (± DE) células/µl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes con EOS ≥ 150 células/µl ≥ 300 células/µl	 77,8 41,9	 71,4 43,7	 71,4 42,4

CEI = corticosteroide inhalado; FEV_1 = 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

[a]la 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 13 y Tabla 14).

Tabla 13: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/µl)

Tratamiento	**Eosinófilos (EOS) basales en sangre**							
	≥ 150 células/µl				**≥ 300 células/µl**			
	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[f] (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34[f] (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 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad); [f]valor-p nominal < 0,0001

Tabla 14: 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 nominal < 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.

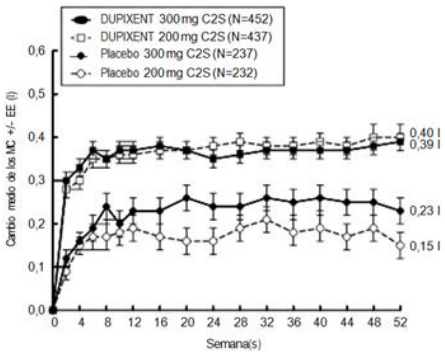
Función pulmonar

Se observaron aumentos clínicos significativos en el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 12 para DRI12544 y QUEST. Hubo mejoras mayores en el FEV_1 en los sujetos con niveles basales más altos de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o la FeNO (Tabla 15 y Tabla 16).

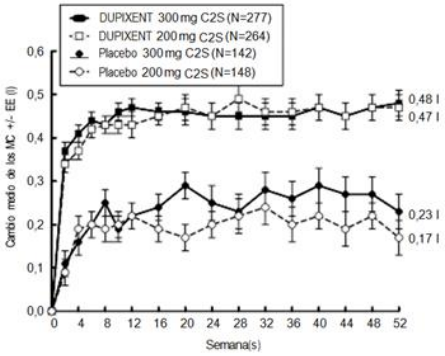
Las mejoras significativas en el FEV_1 se observaron a partir de la semana 2 después de la primera dosis de dupilumab para ambas dosis de 200 mg y 300 mg, y se mantuvieron hasta la semana 24 (DRI12544) y la semana 52 en QUEST (ver Figura 1).

Figura 1: Cambio medio desde el momento basal en el FEV_1 (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo (eosinófilos basales ≥ 150 y ≥ 300 células/µl y FeNO ≥ 25 ppb) en QUEST

QUEST: eosinófilos en sangre ≥ 150 células/µl



QUEST: eosinófilos en sangre ≥ 300 células/µl



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb

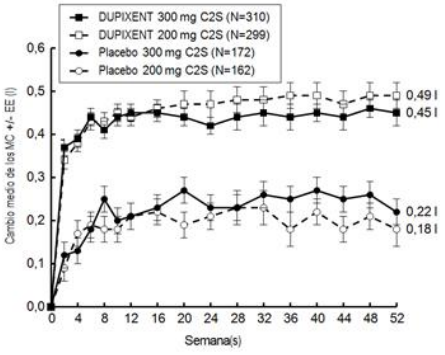


Tabla 15: Cambio medio desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 12 en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/µl)

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[f] (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21[f] (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[e] (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24[e] (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

[a] valor-p = < 0,0001, [b]valor-p = 0,0004, [c]valor-p = 0,0008, [d]valor-p = 0,0063, [e]valor-p < 0,0001 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad); [f]valor-p nominal < 0,0001

Tabla 16: Cambio medio desde el momento basal en el FEV_1 pre broncodilatador en la semana 12 y en la semana 52 en QUEST en subgrupos de FeNO basal

Tratamiento		semana 12		semana 52	
	N	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 nominal < 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, Tabla 17). 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.

Tabla 17: 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 12. 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 FEV_1 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 18.

Tabla 18: Efecto de dupilumab en la reducción de la dosis de CEO, VENTURE (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/µl y FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS basales en sangre ≥ 150 células/µl		EOS basales en sangre ≥ 300 células/µl		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 nominal < 0,0001, [c]valor-p nominal = 0,0001, [d]valor-p nominal = 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 pivotales 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 de edad; 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 de edad, 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 FEV_1 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 19 a continuación.

Tabla 19: 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 Alta	 55,7 43,4	 54,4 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 ≥ 20 ppb	58	64,1
Recuento medio basal de eosinófilos (± DE) células/µl	570 (380)	710 (360)
% de pacientes con EOS ≥ 150 células/µl ≥ 300 células/µl	 94,6 74	 0 100

CEI = corticosteroide inhalado; FEV_1 = 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

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 FEV_1 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 20.

En la población con inflamación de tipo 2, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV_1 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 FEV_1 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 FEV_1/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 20.

Tabla 20: Tasa de exacerbaciones graves, cambio medio desde el momento basal en las tasas de pacientes que responden al tratamiento en el FEV_1, 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		
Tasa anualizada de exacerbaciones graves a lo largo de 52 semanas									
	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 %)**
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407[b] (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353[b] (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384[c] (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 FEV_1 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[c] (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32[d] (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74[d] (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[e] (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92[e] (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97[e] (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Cambio medio desde el momento basal en el FEV_1/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[e] (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63[e] (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95[e] (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[g] (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79[f] (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60[g] (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	

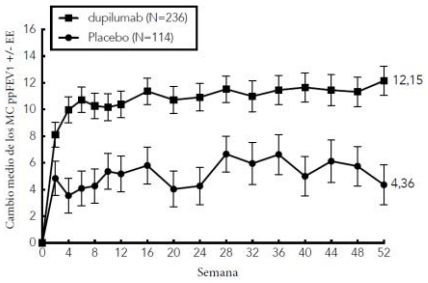
[a]la tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0 a 6 para ACQ-7-IA y de 1 a 7 para PAQLQ(S))
[b]valor-p < 0,0001; [c]valor-p < 0,001; [d]valor-p < 0,01 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad); [e]valor-p nominal < 0,0001; [f]valor-p nominal < 0,01; [g]valor-p nominal < 0,05

Se observaron mejoras significativas en el porcentaje predicho del FEV_1 ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 52 en el estudio VOYAGE.

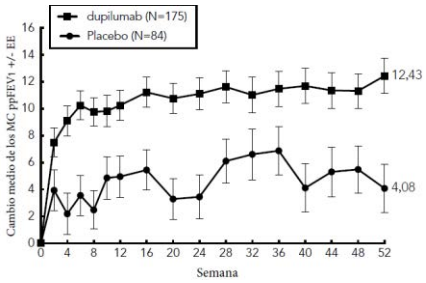
Las mejoras en el porcentaje predicho del FEV_1 a lo largo del tiempo en VOYAGE se muestran en la Figura 2.

Figura 2: Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje predicho del FEV_1 (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo en VOYAGE (eosinófilos en sangre basales ≥ 150 células/µl o FeNO ≥ 20 ppb, eosinófilos basales ≥ 300 células/µl y FeNO basal ≥ 20 ppb)

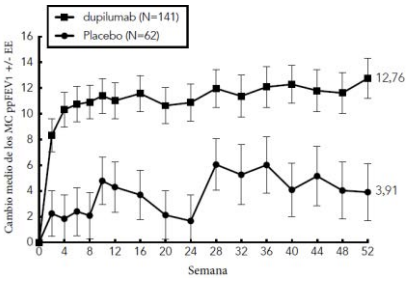
Eosinófilos en sangre basales ≥ 150 células/µl o FeNO ≥ 20 ppb



Eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/µl



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/µl, 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/µl 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.

E*studio de extensión a largo plazo (EXCURSIÓN)*
La eficacia de dupilumab, medida como una variable secundaria, se evaluó en 365 pacientes pediátricos con asma (6 a 11 años de edad) en el estudio de extensión a largo plazo (EXCURSION). Hubo reducciones sostenidas en las exacerbaciones que requirieron hospitalización y/o asistencias al servicio de urgencias y una reducción en la exposición a los corticosteroides orales sistémicos. Se observaron mejoras sostenidas en la función pulmonar a través de múltiples parámetros, incluido el porcentaje predicho en el FEV_1, el porcentaje predicho en la FVC, la relación FEV_1/FVC y el porcentaje de FEF 25-75 % predicho. Además, el 75 % de los pacientes lograron y/o mantuvieron la función pulmonar normal con el porcentaje del FEV_1 pre broncodilatador predicho > 80 % al final de EXCURSION. La eficacia se mantuvo durante una duración acumulada de tratamiento de hasta 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION).

Eficacia clínica y seguridad en esofagitis eosinofílica

Pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad con EEo

La eficacia y seguridad de dupilumab se evaluó en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad con EEo en un estudio de dos partes de hasta 52 semanas (EoE KIDS Parte A y Parte B). Todos los pacientes incluidos tenían que haber fracasado a la terapia con medicamentos convencionales (inhibidores de la bomba de protones), el 77,5 % fueron tratados con otra terapia con medicamentos convencionales (corticosteroides tópicos deglutidos) antes de la inclusión, y el 53,5 % de los pacientes no estaban adecuadamente controlados, eran intolerantes o tenían contraindicación al tratamiento con corticosteroides tópicos deglutidos. Los pacientes elegibles tenían ≥ 15 eosinófilos intraepiteliales por campo de gran aumento (*eosinophils per high-power field*, eos/hpf) a pesar de un ciclo de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) ya sea antes o durante el periodo de selección y antecedentes de signos y síntomas de EEo. La Parte A fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico y controlado con placebo de 16 semanas. La Parte B fue un periodo de extensión de tratamiento activo que evaluó las pautas posológicas de dupilumab durante 36 semanas adicionales.

La Parte A evaluó dupilumab frente a placebo equivalente en pautas posológicas basadas en el peso corporal (≥5 kg a <15 kg (100 mg C2S), ≥15 kg a <30 kg (200 mg C2S) y ≥30 kg a <60 kg (300 mg C2S)). Las pautas posológicas recomendadas de dupilumab se seleccionaron para pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad que pesaban ≥40 kg (300 mg CS) basadas en simulaciones con un modelo farmacocinético de la población para igualar las exposiciones de adultos y pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con EEo que recibieron 300 mg CS, para quienes se observaron eficacia histológica y sintomática [ver sección 5.1 y sección 5.2].

Se incluyeron un total de 71 pacientes en la Parte A. La edad media fue de 7 años (intervalo de 1 a 11 años), la mediana del peso fue de 24,8 kg, el 74,6 % de los pacientes eran hombres, el 87,3 % eran de

raza blanca, el 9,9 % eran de raza negra y el 1,4% eran asiáticos. Un total de 55 pacientes de la Parte A continuaron en la Parte B.

La variable primaria de eficacia en la Parte A fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión histológica definida como un recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de ≤ 6 eos/hpf en la semana 16. Las variables secundarias incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron un recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de < 15 eos/hpf y el cambio desde el momento basal en: recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos (eos/hpf), cambio absoluto en la puntuación media de grado del sistema de puntuación histológica de EEo (*Mean Grade Score from the Histology Scoring System*, EoEHSS), cambio absoluto en la puntuación media de estadio del EoEHSS *(Mean Stage Score from the EoEHSS*) y el cambio absoluto en la puntuación de referencia endoscópica de EEo (*EoE-Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFS). El impacto sobre los signos de EEo se midió utilizando los resultados notificados por los observadores; el cuestionario de signos/síntomas de EEo pediátrica-cuidador (*Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*, PESQ-C) evaluó la proporción de días con uno o más signos de EEo y la puntuación de síntomas de esofagitis eosinofílica pediátrica (*Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*, PEESS) evaluó la frecuencia y gravedad de los signos de EEo.

Los resultados de eficacia para la Parte A se presentan en la Tabla 21 y a continuación.

Tabla 21: Resultados de eficacia dedupilumab en la semana 16 en sujetos de 1 a 11 años de edad con EEo (EoE KIDS Parte A)

	Dupilumab[a] N=37	**Placebo N=34**	**Diferencia *vs* Placebo (IC del 95%)**
Variable primaria			
Proporción de sujetos que alcanzaron la remisión histológica (recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de ≤ 6 eos/hpf), n (%)[b]	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Variables secundarias			
Proporción de sujetos que alcanzaron un recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de < 15 eos/hpf, n (%)[b]	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Cambio porcentual desde el momento basal en el recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos (eos/hpf), media de los MC (EE)[c]	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
Cambio absoluto en la puntuación media de grado (0-3[d]) del sistema de puntuación histológica (EoEHSS) desde el momento basal, media de los MC (EE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
Cambio absoluto en la puntuación media de estadio (0-3[d]) del EoEHSS desde el momento basal, media de los MC (EE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Cambio absoluto en la puntuación de referencia endoscópica de EEo (EoE-EREFS) (0-18[e]) desde el momento basal, media de los MC (EE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

[a] DUPIXENT se evaluó en pautas posológicas escalonadas según el peso corporal: ≥5 kg a <15 kg (100 mg C2S), ≥15 kg a <30 kg (200 mg C2S) y ≥30 kg a <60 kg (300 mg C2S).
[b] Para la remisión histológica, la diferencia en porcentajes se estima utilizando el método de Mantel-Haenszel, ajustando por grupo de peso basal (≥5 kg a <15 kg, ≥15 kg a <30 kg y ≥30 kg a <60 kg).

[c] La diferencia en el cambio absoluto o el cambio porcentual se estima utilizando el modelo ANCOVA con la medición desde el momento basal como covariable y el tratamiento, los estratos por grupo de peso basal (≥5 kg a <15 kg, ≥15 kg a <30 kg y ≥30 kg a <60 kg) como factores fijos.
[d] Las puntuaciones del EoEHSS oscilan entre 0 y 3; las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad y extensión de las anomalías histológicas.
[e] Las puntuaciones globales de EoE-EREFS oscilan entre 0 y 18; las puntuaciones más altas indican peores hallazgos endoscópicos de inflamación y de remodelación.

En la Parte A, una mayor proporción de pacientes aleatorizados a dupilumab logró la remisión histológica (recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos de ≤6 eos/hpf) en comparación con el placebo. La proporción de sujetos con remisión histológica observada después de 16 semanas de tratamiento en la Parte A se mantuvo durante 52 semanas en la Parte B.

Se observó una mejora numérica en la proporción de días con 1 o más signos de EEo (PESQ-C) después de 16 semanas de tratamiento en la Parte A y se mantuvo durante 52 semanas en la Parte B.

Se observó una mejora nominalmente significativa en la frecuencia y gravedad de los signos de EEo (PEESS-Caregiver) después de 16 semanas de tratamiento en la Parte A. PEESS-Caregiver no se midió en la Parte B.

Adultos y adolescentes con esofagitis eosinofílica

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

Eficacia clínica en urticaria crónica espontánea (UCE)

El programa de desarrollo de la urticaria crónica espontánea (UCE) incluyó tres estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntricos y controlados con placebo de 24 semanas de tratamiento (Estudio A de CUPID, Estudio B de CUPID y Estudio C de CUPID). En todos los estudios clínicos de UCE se utilizó dupilumab junto con antihistamínicos H1. La eficacia de dupilumab en pacientes con UCE está respaldada por los Estudios A y C de CUPID, que incluyeron adultos y pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) que eran sintomáticos a pesar del uso de antihistamínicos H1 y no habían recibido terapias previas anti-IgE. La seguridad de dupilumab en pacientes con UCE está respaldada por los Estudios A, B y C de CUPID. En los Estudios CUPID, los pacientes en el grupo de dupilumab recibieron inyecciones subcutáneas de dupilumab 600 mg el día 1, seguidas de 300 mg cada dos semanas (C2S). Los pacientes adolescentes con un peso < 60 kg recibieron dupilumab 400 mg el día 1, seguido de 200 mg cada dos semanas (C2S).

Estudio A y Estudio C de CUPID

Los Estudios A y C de CUPID evaluaron la eficacia de dupilumab en participantes con UCE que eran sintomáticos a pesar del uso de antihistamínicos H1 y no habían recibido terapia previa anti-IgE. Estos estudios incluyeron 289 pacientes a partir de 6 años de edad que fueron aleatorizados para recibir dupilumab cada dos semanas (N=144) o placebo (N=145) añadido a la terapia antihistamínica de base.

La variable primaria de eficacia fue el cambio desde el momento basal en la puntuación de la actividad de la urticaria durante 7 días (*Urticaria Activity Score 7*, UAS7) en la semana 24. La gravedad de la enfermedad se midió mediante una puntuación semanal de actividad de la urticaria (UAS7, intervalo 0-42), que está compuesta por la puntuación semanal de gravedad del prurito (*Itch Severity Score 7*, ISS7, intervalo 0-21) y la puntuación semanal del recuento de habones (*Hives Severity Score 7*, HSS7, intervalo 0-21).

La variable secundaria clave fue el cambio desde el momento basal en la puntuación de la gravedad del prurito durante 7 días (ISS7) en la semana 24. La puntuación ISS7 se definió como la suma de las puntuaciones diarias de la gravedad del prurito (ISS) registradas a la misma hora del día durante un periodo de 7 días, con un intervalo de 0 a 21. Las variables secundarias adicionales incluyeron el

cambio desde el momento basal en la puntuación de la gravedad de los habones durante 7 días (HSS7) en la semana 24 y la proporción de pacientes que alcanzaron la UAS7≤6 y UAS7=0 en la semana 24.

Las características demográficas y basales de los Estudios A y C de CUPID se proporcionan en la Tabla 22 a continuación.

Tabla 22: Características demográficas y basales del Estudio A y Estudio C de CUPID

Parámetro	**Estudio A de CUPID (N=138)**	**Estudio C de CUPID (N=151)**	**Agrupado (N=289)**
Edad (años), media (DE)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Hombres	34,1	29,8	31,8
IMC (kg/m^2), media (DE)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Duración de la enfermedad, media (DE)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Puntuación UAS7 basal, media (DE)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Actividad grave de la UCE (UAS7 ≥28)	70,3	59,6	64,7
Puntuación ISS7 basal, media (DE)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Puntuación HSS7 basal, media (DE)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Puntuación del test de control de la urticaria (*Urticaria Control Test,* UCT) basal, media (DE)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
IgE total basal (UI/ml), mediana	101,0	107,3	103,0

Los resultados para las variables primaria y secundarias en el Estudio A y Estudio C de CUPID se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23: Resultados de las variables primaria y secundarias del Estudio A y Estudio C de CUPID

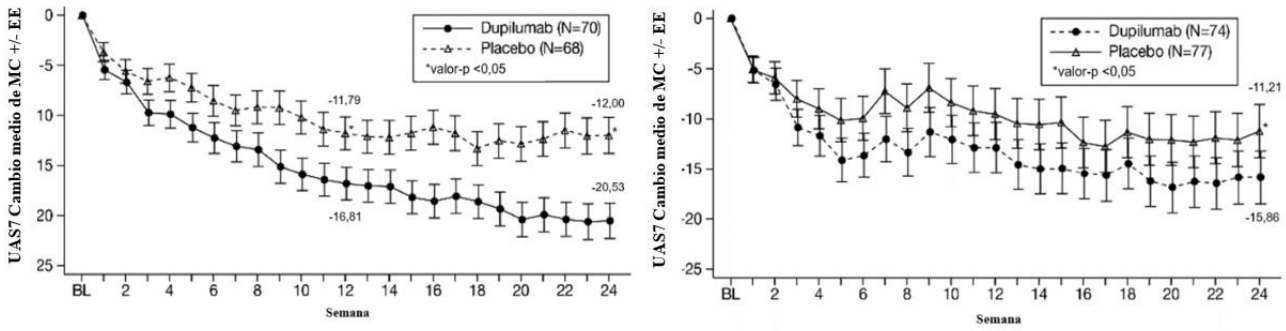
	Estudio A de CUPID			Estudio C de CUPID		
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Diferencia (IC del 95%) para Dupilumab *vs.* Placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Diferencia (IC del 95%) para Dupilumab *vs.* Placebo[b]**
Variable primaria						
Cambio desde el momento basal en UAS7 en la semana 24[a]	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16, - 3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65, -0,65)
Variable secundaria						
Cambio desde el momento basal en ISS7 en la semana 24[a]	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63, - 1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65, -0,43)
Cambio desde el momento basal en HSS7 en la semana 24[a]	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78, - 1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15, -0,19)
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Relación de probabilidades (IC del 95%) para Dupilumab *vs.* Placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Relación de probabilidades (IC del 95%) para Dupilumab *vs.* Placebo[b]**
Proporcion de pacientes con UAS7 ≤6 en la semana 24[a]	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301, 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371, 7,176)
Proporcion de pacientes con UAS7 = 0 en la semana 24[a]	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173, 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127, 6,359)

[a] Los valores presentados son el cambio medio de MC desde el momento basal (EE) para las variables continuas y el número y porcentaje de pacientes respondedores para las variables binarias.
[b] La diferencia es la diferencia media de MC para las variables continuas y la relación de probabilidades para las variables binarias.

El tratamiento con dupilumab dio lugar a una mejora a lo largo del tiempo en UAS7 durante el periodo de tratamiento de 24 semanas (Figura 3).

Figura 3: Cambio medio de MC desde el momento basal en UAS7 hasta la semana 24 en el Estudio A y Estudio C de CUPID, población analizada por intención de tratar (ITT, por sus siglas en ingles)

Figura 3a. Estudio A **Fiura 3b. Estudio C**



Se observó una mejora similar en HSS7 e ISS7 durante 24 semanas.

Población pediátrica

Dermatitis atópica
La seguridad y la eficacia de dupilumab se han establecido en pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores con dermatitis atópica. El uso de dupilumab en este grupo de edad está respaldado por el estudio AD-1526 que incluyó a 251 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave, en el estudio AD-1652 que incluyó a 367 pacientes pediátricos de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave y el estudio AD-1539 que incluyó a 162 niños de 6 meses a 5 años con dermatitis atópica de moderada a grave (125 de los cuales tenían dermatitis atópica grave). El uso a largo plazo está respaldado por el estudio AD-1434 en el que participaron 823 pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años de edad; esto incluyó a 275 adolescentes, 368 niños de 6 a 11 años de edad y 180 niños de 6 meses a 5 años de edad. La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los niños de 6 meses a 5 años, de 6 a 11 años, los adolescentes (de 12 a 17 años) y los pacientes adultos con dermatitis atópica (ver sección 4.8). No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 6 meses de edad 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 FEV_1 (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 pivotales 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 de edad con asma.

Esofagitis eosinofílica
La seguridad y la eficacia de dupilumab para el tratamiento de la EEo se han establecido en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. El uso de dupilumab en esta población está respaldado por estudios adecuados y bien controlados y datos farmacocinéticos adicionales. Un total de 72 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad recibieron dupilumab 300 mg CS o placebo durante 24 semanas (TREET Partes A y B). De estos, hubo 37 pacientes tratados con dupilumab en las Partes A y B; 34 continuaron el tratamiento con 300 mg CS durante 28 semanas adicionales (TREET Parte C). Un total de 71 pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad recibieron dupilumab 100 mg C2S, 200 mg C2S, 300 mg C2S o placebo durante 16 semanas (EoE KIDS Parte A). De estos, hubo 37 pacientes tratados con dupilumab en la Parte A y todos continuaron el tratamiento con estas pautas posológicas de dupilumab durante 36 semanas adicionales (EoE KIDS Parte B). El uso de dupilumab 300 mg CS en pacientes de 1 a 11 años de edad con EEo con un peso corporal ≥ 40 kg también está respaldado por un análisis farmacocinético de la población [ver sección 5.1]. La seguridad y eficacia de dupilumab en adultos y pacientes pediátricos fueron similares [ver sección 4.8 y sección 5.1].

Urticaria crónica espontánea
La seguridad y la eficacia de dupilumab para el tratamiento de la UCE se han establecido en pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad.
La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos < 2 años de edad con UCE no se han establecido [ver sección 4.2].

Un total de 12 adolescentes de 12 a 17 años de edad con UCE participaron en el Estudio A, B y C de CUPID, y recibieron dupilumab 200 mg C2S (30 kg a <60 kg), 300 mg C2S (≥60 kg) o placebo. La efectividad de dupilumab para el tratamiento de la UCE en adolescentes se basa en la extrapolación de la eficacia en adultos con esta patología. La dosis recomendada en adolescentes se basa en el peso corporal.

Un total de 20 pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad con UCE participaron en los Estudios CUPID (A y C) y PKM16982. 18 niños recibieron dupilumab [200 mg C4S (5 kg a <15 kg), 300 mg C4S (15 kg a <30 kg) o 200 mg C2S (30 kg a <60 kg)] y 2 recibieron placebo. La efectividad de dupilumab para el tratamiento de la UCE en pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad se basa en la extrapolación de la eficacia en adultos con esta patología. La dosis recomendada en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal.

La eficacia de dupilumab para el tratamiento de la UCE en niños de 2 a 11 años de edad está respaldada además por el estudio PKM16982, en el que participaron 15 pacientes que recibieron 200 mg C4S (N=1), 300 mg C4S (N=6) o 200 mg C2S (N=8).

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 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, prurigo nodular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y penfigoide ampolloso (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, EEo y UCE.

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 ($t_{máx}$) fue 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab tras una dosis s.c. es similar entre pacientes con dermatitis atópica, asma y UCE, 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 ± DE de las concentraciones mínimas en estado estacionario osciló entre 69,2 ± 36,9 µg/ml y 80,2 ± 35,3 µg/ml para la dosis de 300 mg y entre 29,2 ± 18,7 y 36,5 ± 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-4Rα mediada por células diana.
Después de la última dosis en estado estacionario de 300 mg CS, 300 mg C2S, 200 mg C2S, 300 mg C4S o 200 mg C4S de dupilumab, la mediana de los tiempos para disminuir por debajo del límite inferior de detección, estimado mediante el análisis FC de la población, osciló entre 9-13 semanas en adultos y adolescentes y es aproximadamente 1,5 veces y 2,5 veces más larga en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad y pacientes pediátricos menores de 6 años de edad, respectivamente.

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 1.539 pacientes con dermatitis atópica, incluyendo pacientes con dermatitis atópica de manos y pies 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 71 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 edad.

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.

De los 198 pacientes con UCE expuestos a dupilumab, un total de 30 tenían 65 años de edad o más, incluidos 7 pacientes de 75 años de edad 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
Según el análisis farmacocinético de la población, la edad no afectó al aclaramiento de dupilumab en adultos y en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad. En pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad, el aclaramiento aumentó con la edad pero se adapta en la pauta posológica recomendada.

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 6 meses de edad) o con peso corporal < 5 kg con dermatitis atópica.

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

Para los niños de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica que reciben una dosis cada cuatro semanas (C4S) de 300 mg (≥ 15 kg) en AD-1652, la media ± DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de 76,3 ± 37,2 µg/ml. En la semana 16 en AD-1434, en niños de 6 a 11 años de edad 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 ± DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de 108 ± 53,8 µg/ml. Para los niños de 6 a 11 años de edad 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.

Para los niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica que reciben una dosis cada cuatro semanas (C4S) de 300 mg (≥ 15 a < 30 kg) o 200 mg (≥ 5 a < 15 kg), la media ± DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de 110 ± 42,8 µg/ml y de 109 ± 50,8 µg/ml, respectivamente.

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

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST. La media ± DE de las concentraciones mínimas en estado estacionario de dupilumab fueron de 107 ± 51,6 µg/ml y 46,7 ± 26,9 µg/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 ± DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de 58,4 ± 28,0 µg/ml y 85,1 ± 44,9 µg/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.

Esofagitis eosinofílica
En un estudio clínico (EoE KIDS Parte A), se investigó la farmacocinética de dupilumab en 36 niños de 1 a 11 años de edad con EEo que recibieron dupilumab [≥5 kg a <15 kg (100 mg C2S), ≥15 kg a <30 kg (200 mg C2S) y ≥30 kg a <60 kg (300 mg C2S)], la media ± DE de la concentración mínima en estado estacionario de dupilumab fue de 163 ± 60,8 μg/ml.

Se realizaron simulaciones para pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad con un modelo farmacocinético de la población para predecir las concentraciones mínimas de dupilumab en estado estacionario de la siguiente manera: ≥15 kg a <30 kg que recibieron 200 mg C2S (170±78 μg/ml); ≥30 kg a <40 kg que recibieron 300 mg C2S (158±63 μg/ml) o ≥40 kg que recibieron 300 mg CS (276±99 μg/ml). También se simularon concentraciones mínimas en estado estacionario para adultos y pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad y pacientes de ≥30 kg a <40 kg que recibieron 300 mg C2S (159 ± 61 μg/ml).

Urticaria crónica espontánea
El uso de dupilumab 200 mg C4S, 300 mg C4S o 200 mg C2S en pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad con UCE con un peso corporal <60 kg está respaldado por un análisis farmacocinético de la población.

No se ha establecido la farmacocinética en pacientes pediátricos (<2 años de edad) con UCE.

Un total de 12 adolescentes de 12 a 17 años de edad con UCE participaron en el Estudio A, B y C de CUPID. Las concentraciones mínimas en estado estacionario observadas de los 5 pacientes adolescentes con UCE que recibieron dupilumab 300 mg C2S o 200 mg C2S durante 24 semanas, estuvieron dentro del intervalo de las concentraciones mínimas en estado estacionario individuales en pacientes adultos con UCE que recibieron dupilumab 300 mg C2S durante 24 semanas.

Un total de 20 niños de 2 a 11 años de edad con UCE participaron en PKM16982 y los Estudios CUPID (A y C). En la semana 24, la concentración mínima media en estado estacionario observada ± DE de los 18 pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad con UCE que recibieron dupilumab 200 mg C4S, 300 mg C4S o 200 mg C2S fue de 91,1 ± 39,4 μg/ml.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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-4Rα 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-4Rα de monos, no se observaron anomalías fetales en las dosis que saturan la IL-4Rα.

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-4Rα no mostraron alteración de la fertilidad (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Arginina monohidrocloruro
L-Histidina
L-Histidina monohidrocloruro monohidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial (E 260)
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, la jeringa precargada o la pluma precargada se pueden sacar de la nevera y conservar en el envase durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente hasta 25 °C, protegidas de la luz. La fecha en que se saca de la nevera se anotará en el espacio provisto para ello en el envase exterior. El envase se debe desechar si se deja fuera de la nevera durante más de 14 días o si ha pasado la fecha de caducidad.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).

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 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
- 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

Al final del prospecto se proporcionan instrucciones completas para la administración de Dupixent en una jeringa precargada o en una pluma precargada.

La solución debe ser transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido. Si la solución está turbia, decolorada o contiene partículas visibles, no se debe utilizar la solución.

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 ºC 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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
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
Fecha de la última renovación: 02 septiembre 2022

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. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES 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. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
ESTADOS UNIDOS

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8,
B-2440 Geel
Bélgica

BioAtrium AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suiza

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
ALEMANIA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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 con protector de aguja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/__/__

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMEROS 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 PARA ENVASES MÚLTIPLES (CON BLUE BOX)
Jeringa precargada de 300 mg con protector de aguja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/__/__

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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 INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)
Jeringa precargada de 300 mg con protector de aguja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/ __/ __

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 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 ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada
2 plumas precargadas
6 plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: / / /

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/017 1 pluma precargada
EU/1/17/1229/018 2 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 ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/__/__

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO 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 ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/__/__

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO 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 DE ADMINISTRACIÓN

Dupixent 300 mg inyectable
dupilumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/__/__

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMEROS 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 PARA ENVASES MÚLTIPLES (CON BLUE BOX)
Jeringa precargada de 200 mg con protector de aguja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/__/__

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)
Jeringa precargada de 200 mg con protector de aguja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/ __/ __

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 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 ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada
2 plumas precargadas
6 plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/ __/ __

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1229/013 1 pluma precargada
EU/1/17/1229/014 2 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 ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/__/__

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO 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 ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea
No agitar
Abrir por aquí
[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Dupixent se puede conservar a temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días protegido de la luz.
Utilizar dentro de los 14 días siguientes de sacarlo de la nevera o desechar.

Fecha de retirada de la nevera: __/__/__

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO 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 DE ADMINISTRACIÓN

Dupixent 200 mg inyectable
dupilumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

[Código QR a incluir]
dupixent.eu

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada
dupilumab

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, la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN), el prurigo nodular (PN), la esofagitis eosinofílica (EEo), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la urticaria crónica espontánea (UCE).

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 meses 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 cuya 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.

Dupixent se usa también para tratar adultos con prurigo nodular (PN) de moderado a grave, también conocido como prurigo crónico nodular (PCN). Dupixent se puede utilizar con medicamentos para el PN que se aplican en la piel o se puede utilizar solo.

Dupixent se usa también para tratar adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año, con un peso mínimo de 15 kg, con esofagitis eosinofílica (EEo).

Dupixent se usa también, junto con otros medicamentos, para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en adultos con EPOC no controlada.

Dupixent se usa también para tratar adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años con urticaria crónica espontánea (UCE) de moderada a grave no controlada con antihistamínicos, que no han recibido bloqueadores de inmunoglobulina E (IgE) para su UCE.

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.

Dupixent ayuda a prevenir los ataques de EPOC moderados o graves (exacerbaciones) y puede mejorar su capacidad respiratoria. Dupixent también puede ayudar a mejorar los síntomas generales de la EPOC.

El uso de Dupixent para la UCE puede mejorar el estado de su piel reduciendo el picor y los habones.

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 o EPOC.

Cada vez que tenga un nuevo envase de Dupixent, es importante que anote el nombre del medicamento, la fecha de administración y el número de lote (que se encuentra en el envase después de "Lote") y guarde esta información en un lugar seguro.

<u>Reacciones alérgicas</u>
- 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 dígale 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 meses de edad con dermatitis atópica.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años de edad con asma.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 18 años de edad con RSCcPN.
- No se conocen la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 18 años de edad con PN.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 1 año de edad, o con un peso corporal < 15 kg con EEo.
- No se conocen la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 18 años de edad con EPOC.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 2 años de edad con UCE.

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".

Dupixent contiene polisorbato
Este medicamento contiene 4 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 300 mg (2 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene o su hijo tiene cualquier alergia conocida.

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.

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 de edad) 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 de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica
La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años de edad) 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 niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica
La dosis recomendada de Dupixent para niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	**Dosis inicial**	**Dosis posteriores**
5 kg a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg)	200 mg **cada 4 semanas**
15 kg a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg)	300 mg **cada 4 semanas**

Dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes con asma (a partir de 12 años de edad)
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 de edad) con asma se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	**Dosis inicial y posteriores**
15 kg a menos de 30 kg	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.

Dosis recomendada en adultos con prurigo nodular (PN)
Para pacientes con prurigo nodular, 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 adultos, adolescentes y niños (a partir de 1 año de edad) con esofagitis eosinofílica (EEo)

Peso corporal	Dosis
≥15 kg a <30 kg	200 mg **cada dos semanas**
≥30 kg a <40 kg	300 mg **cada dos semanas**
≥40 kg	300 mg **cada semana**

Dosis recomendada en adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
En EPOC, la dosis recomendada de Dupixent es de 300 mg administrados cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Dosis recomendada en adultos con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis recomendada en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) con urticaria crónica espontánea se basa en el peso corporal:*

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 30 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
30 kg a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada dos semanas (C2S)
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

*Para pacientes que pesan de 5 kg a menos de 15 kg la dosis recomendada es de 200 mg cada 4 semanas (C4S).

Dosis recomendada en niños de 2 a 5 años de edad con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 2 a 5 años de edad) con urticaria crónica espontánea se basa en el peso corporal:

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg cada cuatro semanas (C4S)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg cada cuatro semanas (C4S)

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. Además,

Si su pauta de dosis es **cada semana** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent tan pronto como sea posible y empiece una nueva pauta de dosis cada semana desde el momento en que se acuerde de administrarse su inyección de Dupixent.

Si su pauta de dosis es **cada dos semanas** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada, luego siga con su pauta original.
- si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, espere hasta la siguiente dosis programada para administrar su inyección de Dupixent.

Si su pauta de dosis es **cada 4 semanas** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada, luego siga con su pauta original.
- si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, empiece una nueva pauta de dosis cada 4 semanas desde el momento en que se acuerde de administrarse su inyección de Dupixent.

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, enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero; los signos 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 (p.ej., enrojecimiento localizado, hinchazón, picor, dolor, hematomas)
- enrojecimiento y picor de ojos
- infección de ojos
- herpes (en los labios y la piel)
- un aumento de cierto número de glóbulos blancos (eosinófilos)
- 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):
- reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad)
- 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). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Si es necesario, la jeringa precargada se puede sacar de la nevera y conservar en el envase durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente hasta 25 °C, protegida de la luz. La fecha en que se saca de la nevera se anotará en el espacio provisto para ello en el envase exterior. El envase se debe desechar si se deja fuera de la nevera durante más de 14 días o si ha pasado la fecha de caducidad.

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 L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 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 múltiple conteniendo 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsable de la fabricación
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

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 s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

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

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 Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
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 ehf.
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

Nederland
Sanofi 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 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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

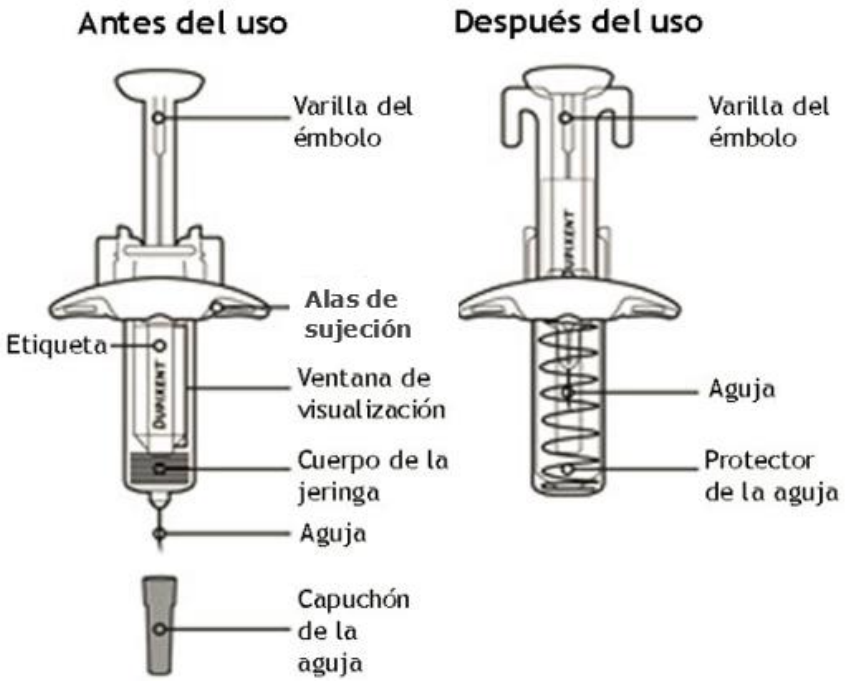
Otras fuentes de información

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 de edad, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños menores de 12 años de edad, 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

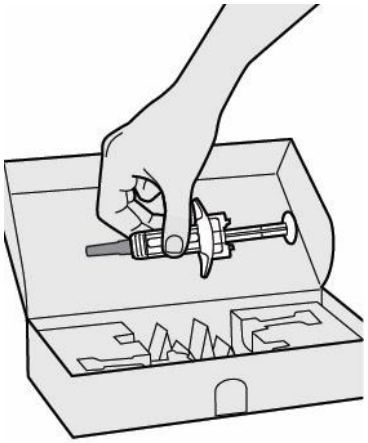
- Mantenga la(s) jeringa(s) fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las jeringas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- **No** mantenga Dupixent a temperatura ambiente (< 25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, 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

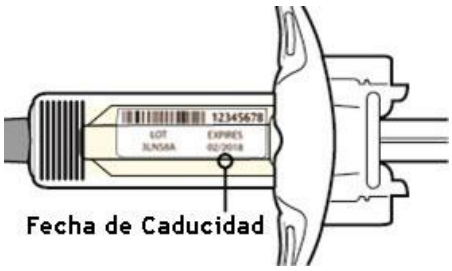
Asegúrese que tiene lo siguiente:
- la jeringa precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso 12)

** 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.**

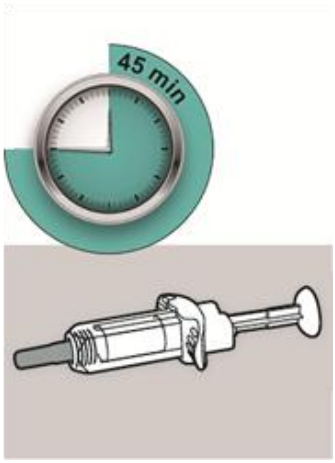
Paso 4: Esperar 45 minutos

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.**

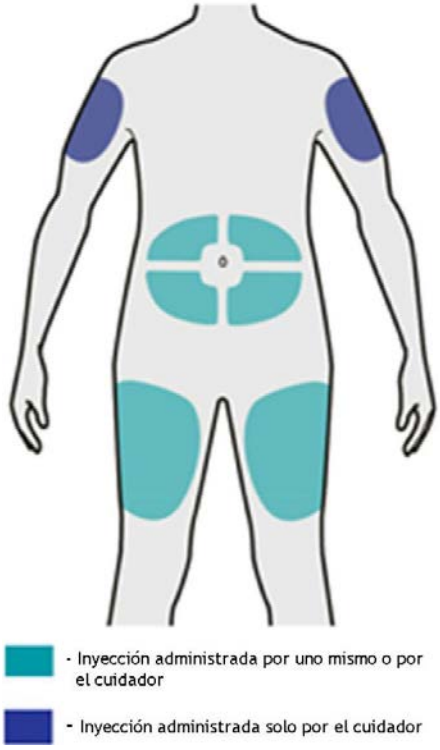


Paso 5: Elegir

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.**



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.

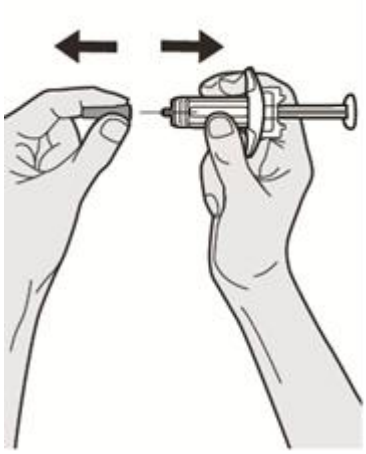
Paso 7: Tirar

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.

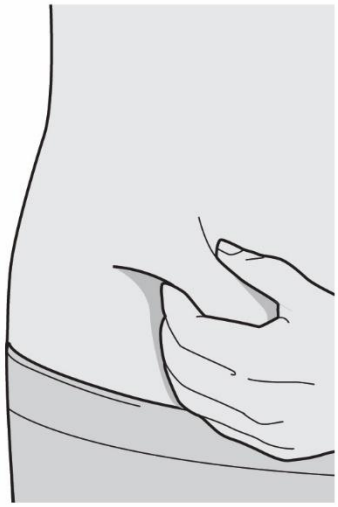
No toque la aguja.

Inyecte el medicamento inmediatamente después de quitar el capuchón de la aguja.



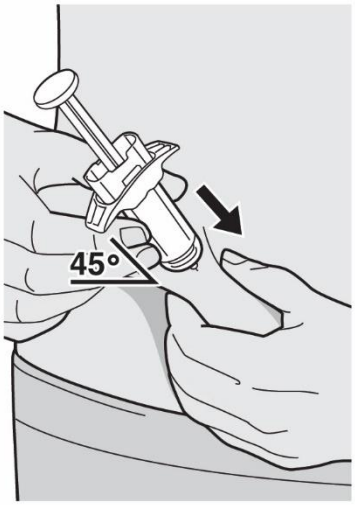
Paso 8: Pellizcar

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.

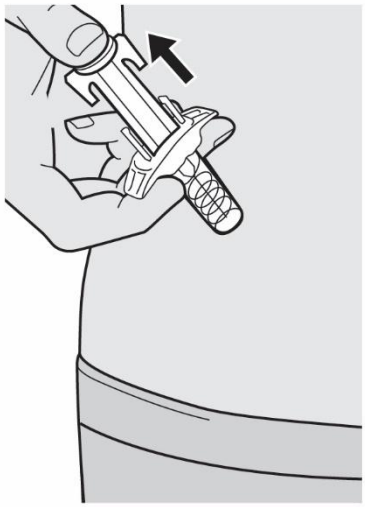
Nota: notará un poco de resistencia, lo cual es normal.

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.

Prospecto: información para el usuario

Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada
dupilumab

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, la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN), el prurigo nodular (PN), la esofagitis eosinofílica (EEo), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la urticaria crónica espontánea (UCE).

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 meses 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 cuya 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.

Dupixent se usa también para tratar adultos con prurigo nodular (PN) de moderado a grave, también conocido como prurigo crónico nodular (PCN). Dupixent se puede utilizar con medicamentos para el PN que se aplican en la piel o se puede utilizar solo.

Dupixent se usa también para tratar adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año, con un peso mínimo de 15 kg, con esofagitis eosinofílica (EEo).

Dupixent se usa también, junto con otros medicamentos, para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en adultos con EPOC no controlada.

Dupixent se usa también para tratar adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años con urticaria crónica espontánea (UCE) de moderada a grave no controlada con antihistamínicos, que no han recibido bloqueadores de inmunoglobulina E (IgE) para su UCE.

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.

Dupixent ayuda a prevenir los ataques de EPOC moderados o graves (exacerbaciones) y puede mejorar su capacidad respiratoria. Dupixent también puede ayudar a mejorar los síntomas generales de la EPOC.

El uso de Dupixent para la UCE puede mejorar el estado de su piel reduciendo el picor y los habones.

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 o EPOC.

Cada vez que tenga un nuevo envase de Dupixent, es importante que anote el nombre del medicamento, la fecha de administración y el número de lote (que se encuentra en el envase después de "Lote") y guarde esta información en un lugar seguro.

<u>Reacciones alérgicas</u>
- 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 dígale 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 2 años de edad**.
- Para niños de 6 meses a menos de 2 años de edad, contacte con su médico, quien le recetará la jeringa precargada de Dupixent adecuada.
- En niños de 6 meses a menos de 12 años de edad, dupilumab se debe administrar por un cuidador.
- En niños a partir de 12 años de edad, se recomienda que dupilumab se administre por o bajo la supervisión de un adulto.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 meses de edad con dermatitis atópica.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años de edad con asma.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 18 años de edad con RSCcPN.
- No se conocen la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 18 años de edad con PN.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 1 año de edad, o con un peso corporal < 15 kg con EEo.
- No se conocen la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 18 años de edad con EPOC.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 2 años de edad con UCE.

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”.

Dupixent contiene polisorbato
Este medicamento contiene 4 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 300 mg (2 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene o su hijo tiene cualquier alergia conocida.

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.

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 de edad) 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 de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica
La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años de edad) 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 niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica
La dosis recomendada de Dupixent para niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	**Dosis inicial**	**Dosis posteriores**
5 kg a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg)	200 mg **cada 4 semanas**
15 kg a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg)	300 mg **cada 4 semanas**

Dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes con asma (a partir de 12 años de edad)
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 de edad) con asma se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	**Dosis inicial y posteriores**
15 kg a menos de 30 kg	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.

Dosis recomendada en adultos con prurigo nodular (PN)
Para pacientes con prurigo nodular, 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 adultos, adolescentes y niños (a partir de 1 año de edad) con esofagitis eosinofílica (EEo)

Peso corporal	Dosis
≥15 kg a <30 kg	200 mg **cada dos semanas**
≥30 kg a <40 kg	300 mg **cada dos semanas**
≥40 kg	300 mg **cada semana**

Dosis recomendada en adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
En EPOC, la dosis recomendada de Dupixent es de 300 mg administrados cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Dosis recomendada en adultos con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis recomendada en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) con urticaria crónica espontánea se basa en el peso corporal:*

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 30 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
30 kg a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada dos semanas (C2S)
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

*Para pacientes que pesan de 5 kg a menos de 15 kg la dosis recomendada es de 200 mg cada 4 semanas (C4S).

Dosis recomendada en niños de 2 a 5 años de edad con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 2 a 5 años de edad) con urticaria crónica espontánea se basa en el peso corporal:

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg cada cuatro semanas (C4S)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg cada cuatro semanas (C4S)

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. Además,

Si su pauta de dosis es **cada semana** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent tan pronto como sea posible y empiece una nueva pauta de dosis cada semana desde el momento en que se acuerde de administrarse su inyección de Dupixent.

Si su pauta de dosis es **cada dos semanas** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada, luego siga con su pauta original.
- si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, espere hasta la siguiente dosis programada para administrar su inyección de Dupixent.

Si su pauta de dosis es **cada 4 semanas** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada, luego siga con su pauta original.
- si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, empiece una nueva pauta de dosis cada 4 semanas desde el momento en que se acuerde de administrarse su inyección de Dupixent.

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, enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero; los signos 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 (p.ej., enrojecimiento localizado, hinchazón, picor, dolor, hematomas)
- enrojecimiento y picor de ojos
- infección de ojos
- herpes (en los labios y la piel)
- un aumento de cierto número de glóbulos blancos (eosinófilos)
- 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):
- reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad)
- 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). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Si es necesario, la pluma precargada se puede sacar de la nevera y conservar en el envase durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente hasta 25 °C, protegida de la luz. La fecha en que se saca de la nevera se anotará en el espacio provisto para ello en el envase exterior. El envase se debe desechar si se deja fuera de la nevera durante más de 14 días o si ha pasado la fecha de caducidad.

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 L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsable de la fabricación
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
ALEMANIA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

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

Република България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi 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 Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
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 ehf.
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
Sanofi 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 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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

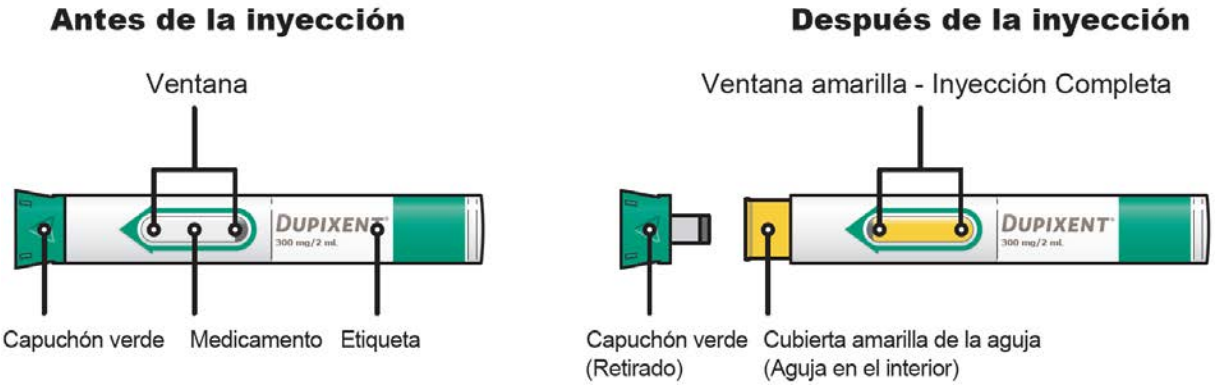
Otras fuentes de información

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 de edad, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños menores de 12 años de edad, Dupixent se debe administrar por un cuidador. La pluma precargada de Dupixent es solo para uso en adultos y niños mayores de 2 años de edad.

- 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 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.

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

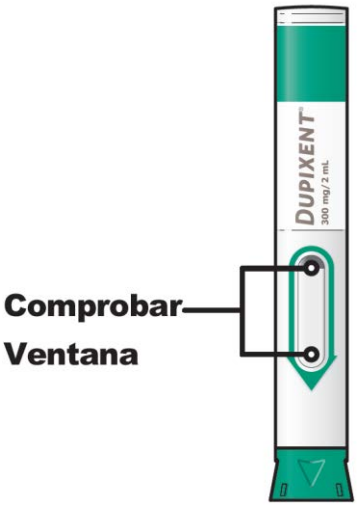
Mire el medicamento a través de la ventana de la pluma precargada.

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 45 minutos

Coloque la pluma precargada sobre una superficie plana y deje que se atempere de forma natural hasta temperatura ambiente (menos de 25 ºC) 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.**

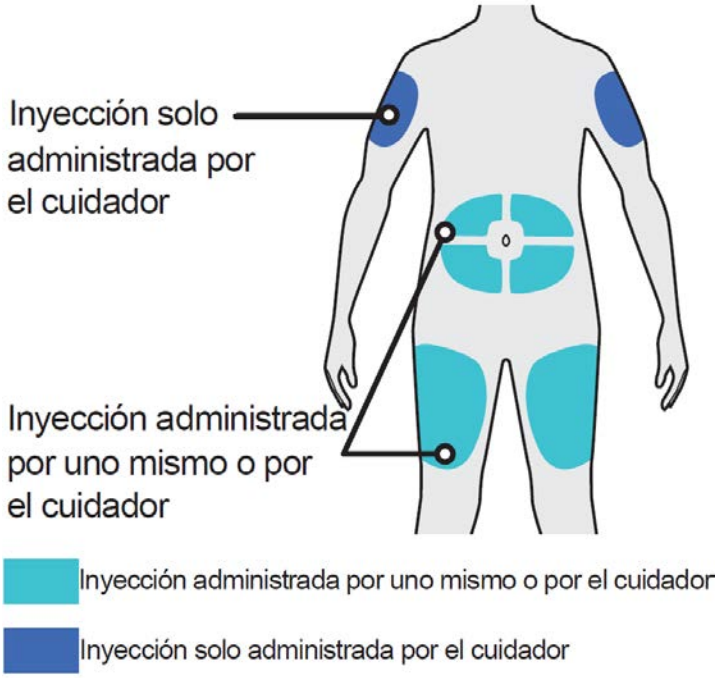
B. Elegir el lugar de la inyección
B1. Los lugares de inyección recomendados son:

- **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.**

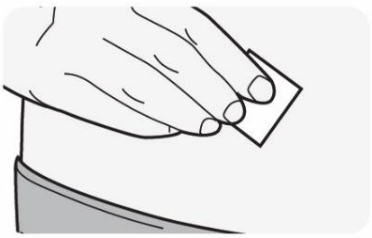


B2. Lavar las manos

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

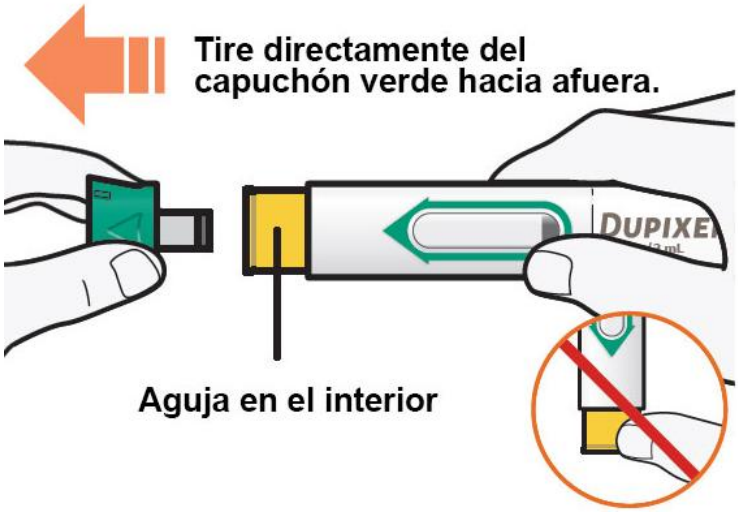
Tire directamente del capuchón verde hacia afuera.

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.

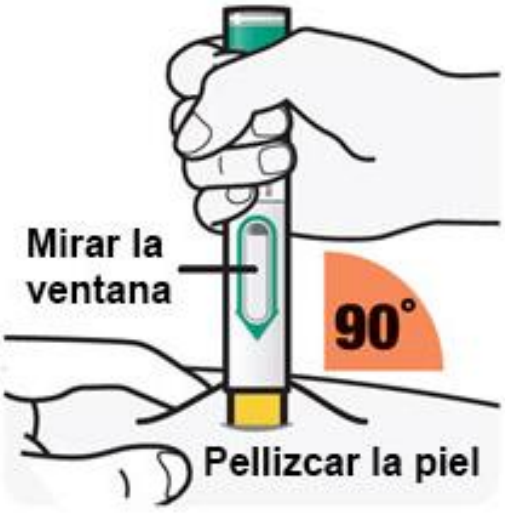
⚠ **No vuelva a colocar el capuchón verde en la pluma precargada después de haberlo retirado.**



C2. Pellizcar la piel y colocar

- Pellizque la piel antes y durante la inyección.
- No es necesario el pellizco en adultos y niños mayores de 12 años de edad.
- 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.**

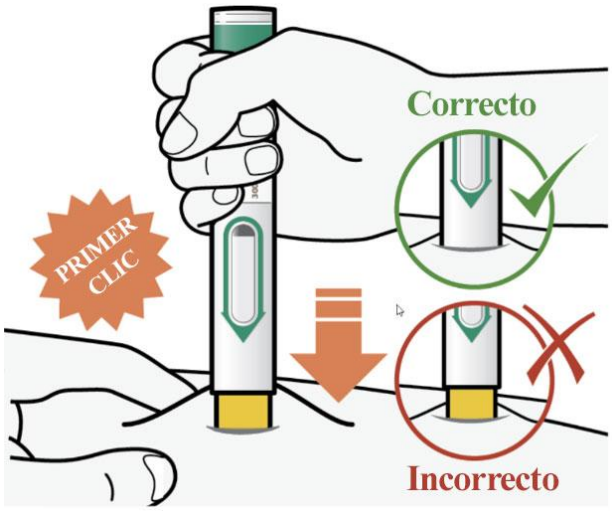


C3. Presionar hacia abajo

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.



No es necesario el pellizco de la piel en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

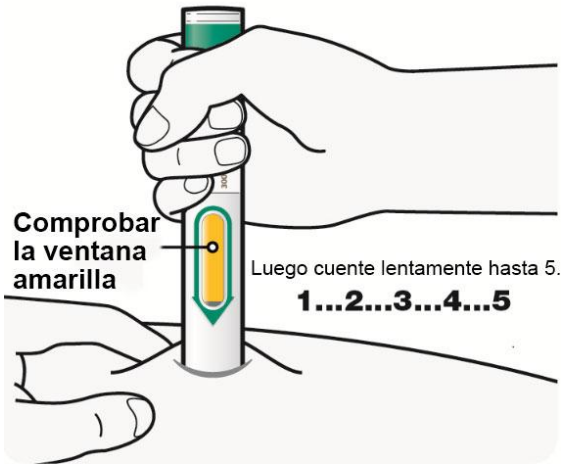
C4. Sujetar con firmeza

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.**

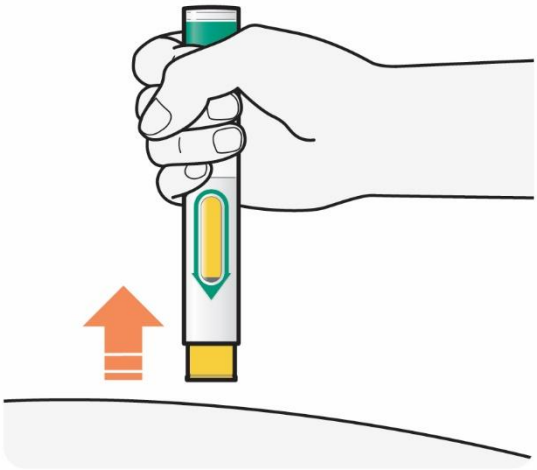


No es necesario el pellizco de la piel en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

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.**

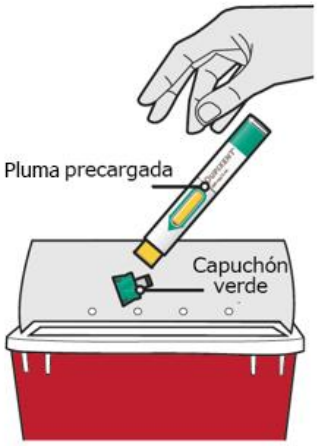


D. Desechar

- 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.

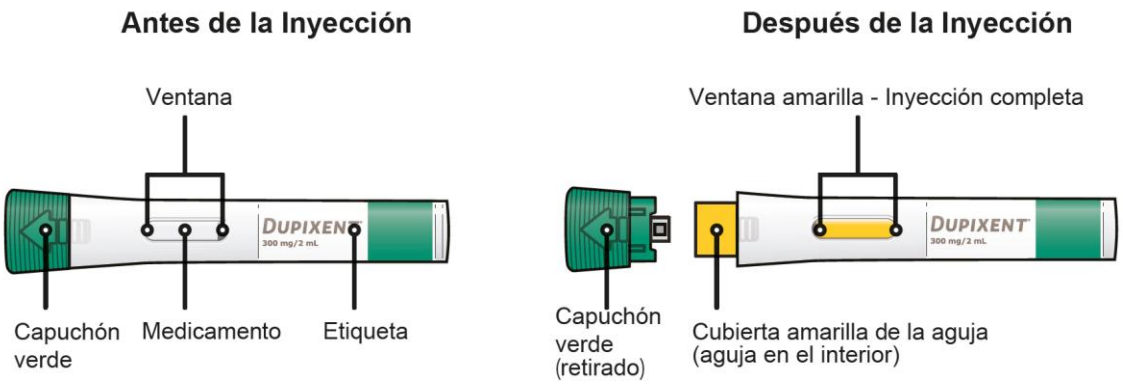
No vuelva a colocar el capuchón verde.



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 de edad, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños menores de 12 años de edad, Dupixent se debe administrar por un cuidador. La pluma precargada de Dupixent es solo para uso en adultos y niños mayores de 2 años de edad.

- 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 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.

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

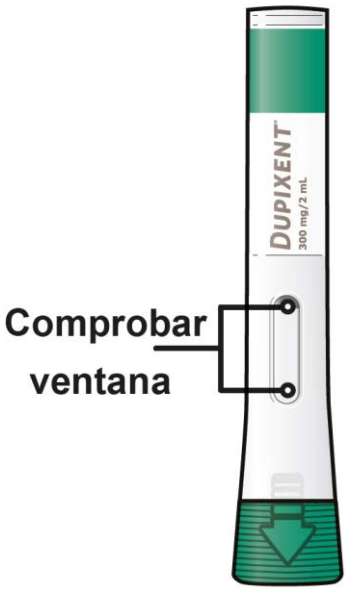
Mire el medicamento a través de la ventana de la pluma precargada.

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 45 minutos

Coloque la pluma precargada sobre una superficie plana y deje que se atempere de forma natural hasta temperatura ambiente (menos de 25 ºC) 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.**

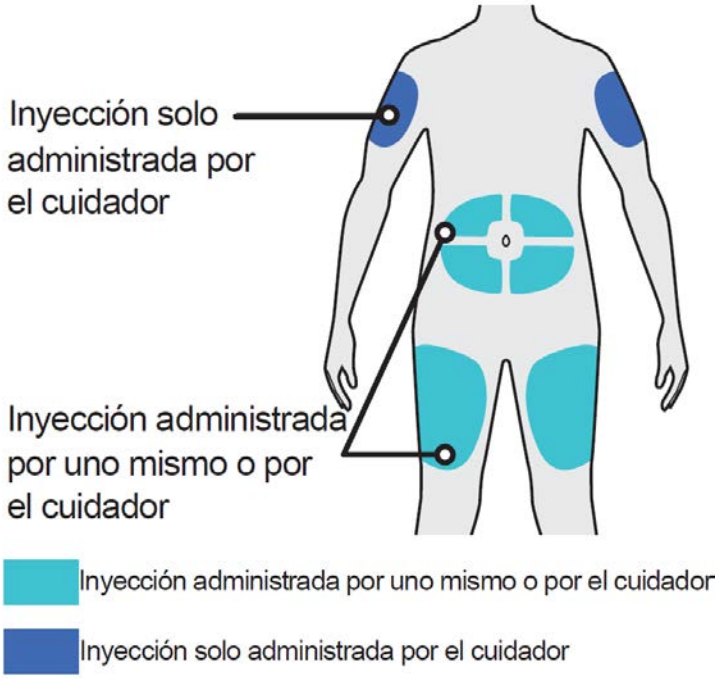
B. Elegir el lugar de la inyección
B1. Los lugares de inyección recomendados son:

- **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.**

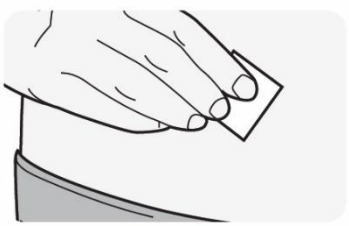


B2. Lavar las manos

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.

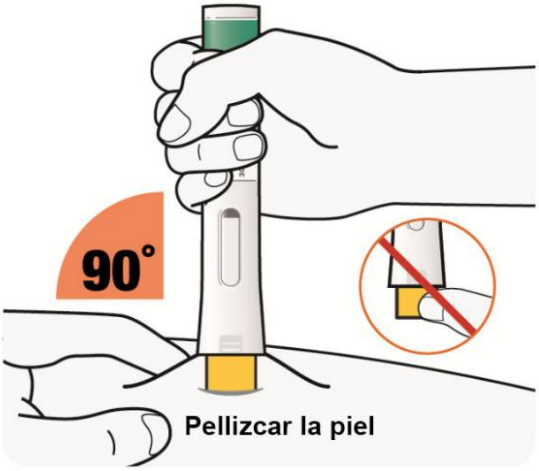
No presione o toque con sus dedos la cubierta amarilla de la aguja. La aguja está dentro.

⚠ **No vuelva a colocar el capuchón verde en la pluma precargada después de haberlo retirado.**

C2. Pellizcar la piel y colocar

- Pellizque la piel antes y durante la inyección.
- No es necesario el pellizco en adultos y niños mayores de 12 años de edad.
- 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.**

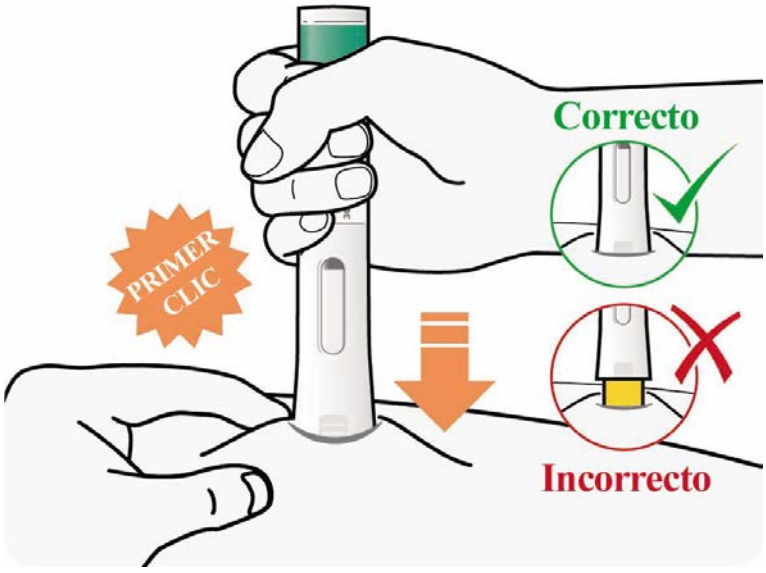


C3. Presionar hacia abajo

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.



No es necesario el pellizco de la piel en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

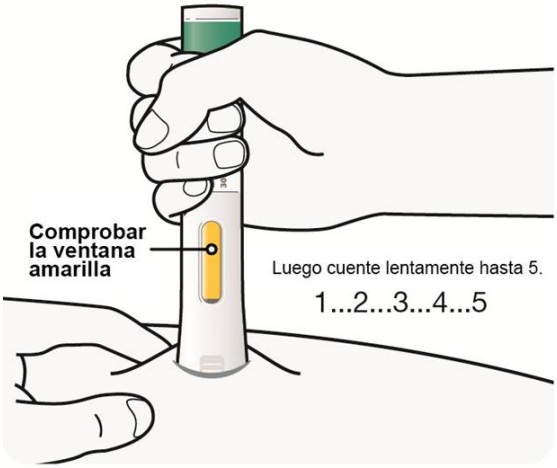
C4. Sujetar con firmeza

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.**

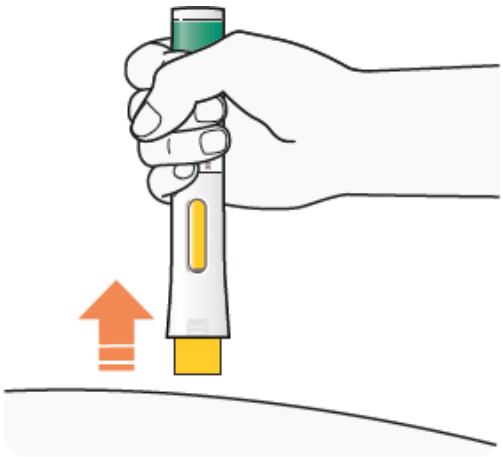


No es necesario el pellizco de la piel en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

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.**

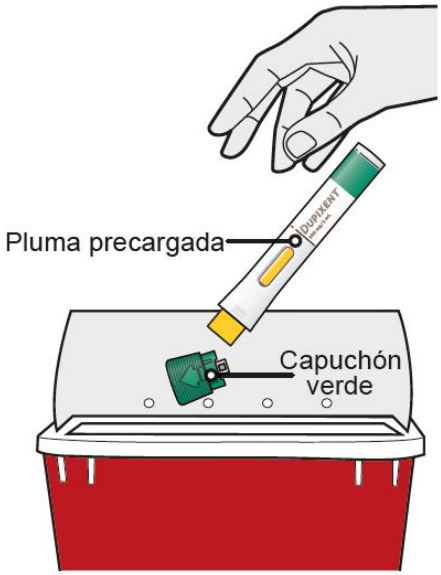


D. Desechar

- 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

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, la esofagitis eosinofílica (EEo) y la urticaria crónica espontánea (UCE).

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 meses 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 cuya asma no se controla con su medicación actual (p. ej. corticosteroides).

Dupixent se usa también para tratar adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año, con un peso mínimo de 15 kg, con esofagitis eosinofílica (EEo).

Dupixent se usa también para tratar adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años con urticaria crónica espontánea (UCE) de moderada a grave no controlada con antihistamínicos, que no han recibido bloqueadores de inmunoglobulina E (IgE) para su UCE.

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.

El uso de Dupixent para la UCE puede mejorar el estado de su piel reduciendo el picor y los habones.

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.

Cada vez que tenga un nuevo envase de Dupixent, es importante que anote el nombre del medicamento, la fecha de administración y el número de lote (que se encuentra en el envase después de "Lote") y guarde esta información en un lugar seguro.

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 dígale 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 meses de edad con dermatitis atópica.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años de edad con asma.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 1 año de edad, o con un peso corporal < 15 kg con EEo.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 2 años de edad con UCE.

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”.

Dupixent contiene polisorbato
Este medicamento contiene 2,28 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 200 mg (1,14 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene o su hijo tiene cualquier alergia conocida.

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.

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 de edad) 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 de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica
La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años de edad) 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 niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica
La dosis recomendada de Dupixent para niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg)	200 mg **cada 4 semanas**
15 kg a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg)	300 mg **cada 4 semanas**

Dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes con asma (a partir de 12 años de edad)
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 de edad) con asma se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	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, adolescentes y niños (a partir de 1 año de edad) con esofagitis eosinofílica (EEo)

Peso corporal	Dosis
≥15 kg a <30 kg	200 mg **cada dos semanas**
≥30 kg a <40 kg	300 mg **cada dos semanas**
≥40 kg	300 mg **cada semana**

Dosis recomendada en adultos con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis recomendada en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) con urticaria crónica espontánea se basa en el peso corporal:*

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 30 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
30 kg a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada dos semanas (C2S)
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

*Para pacientes que pesan de 5 kg a menos de 15 kg la dosis recomendada es de 200 mg cada 4 semanas (C4S).

Dosis recomendada en niños de 2 a 5 años de edad con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 2 a 5 años de edad) con urticaria crónica espontánea se basa en el peso corporal:

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg cada cuatro semanas (C4S)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg cada cuatro semanas (C4S)

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. Además,

Si su pauta de dosis es **cada semana** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent tan pronto como sea posible y empiece una nueva pauta de dosis cada semana desde el momento en que se acuerde de administrarse su inyección de Dupixent.

Si su pauta de dosis es **cada dos semanas** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada, luego siga con su pauta original.
- si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, espere hasta la siguiente dosis programada para administrar su inyección de Dupixent.

Si su pauta de dosis es **cada 4 semanas** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada, luego siga con su pauta original.
- si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, empiece una nueva pauta de dosis cada 4 semanas desde el momento en que se acuerde de administrarse su inyección de Dupixent.

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, enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero; los signos 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 (p.ej., enrojecimiento localizado, hinchazón, picor, dolor, hematomas)
- enrojecimiento y picor de ojos
- infección de ojos
- herpes (en los labios y la piel)
- un aumento de cierto número de glóbulos blancos (eosinófilos)
- 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):
- reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad)
- 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). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Si es necesario, la jeringa precargada se puede sacar de la nevera y conservar en el envase durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente hasta 25 °C, protegida de la luz. La fecha en que se saca de la nevera se anotará en el espacio provisto para ello en el envase exterior. El envase se debe desechar si se deja fuera de la nevera durante más de 14 días o si ha pasado la fecha de caducidad.

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 L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 protector de aguja.

Dupixent está disponible como jeringas precargadas de 200 mg en un envase conteniendo 1 o 2 jeringas precargadas o en un envase múltiple conteniendo 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsable de la fabricación
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIA

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 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
Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
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 ehf.
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 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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

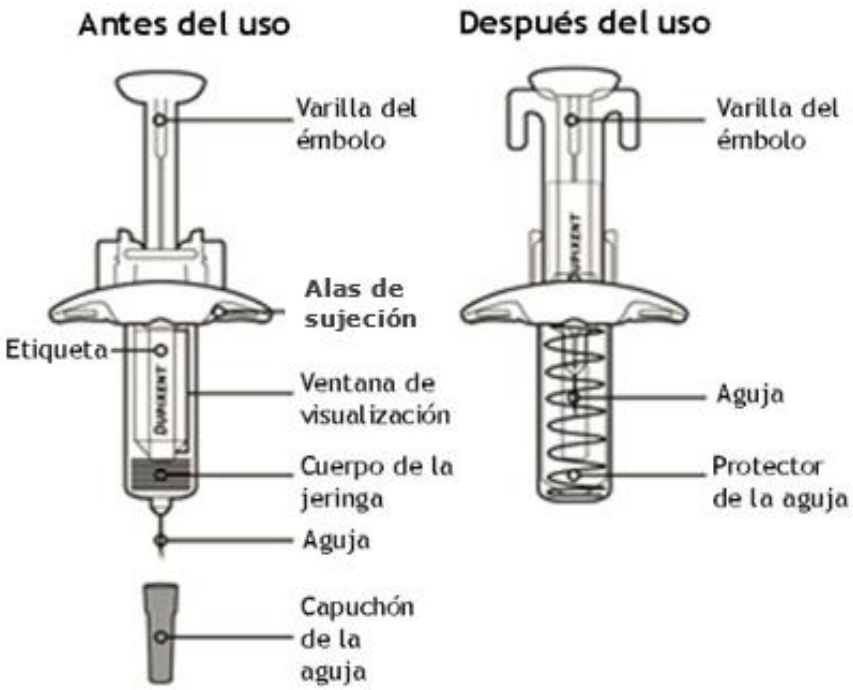
Otras fuentes de información

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 de edad, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños menores de 12 años de edad, 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

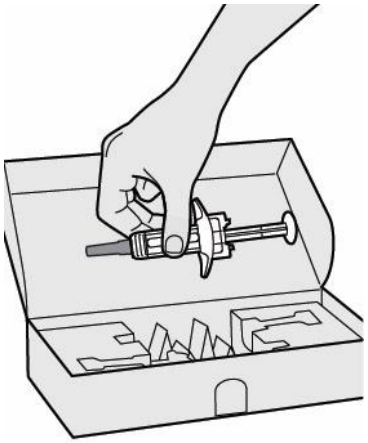
- Mantenga la(s) jeringa(s) fuera del alcance de los niños.
- Mantenga las jeringas sin usar en el envase original y consérvelas en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- **No** mantenga Dupixent a temperatura ambiente (< 25 °C) durante más de 14 días. Si necesita sacar el envase de la nevera de forma permanente, 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

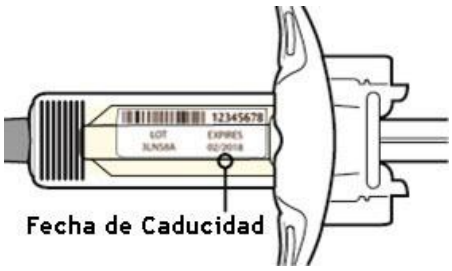
Asegúrese que tiene lo siguiente:
- la jeringa precargada de Dupixent
- 1 toallita con alcohol*
- 1 bola de algodón o gasa*
- un contenedor para objetos punzantes* (ver el Paso 12)

** 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.**

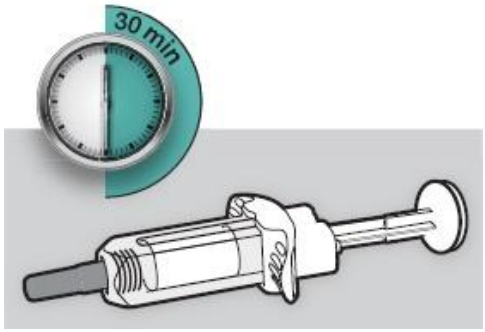
Paso 4: Esperar 30 minutos

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.**

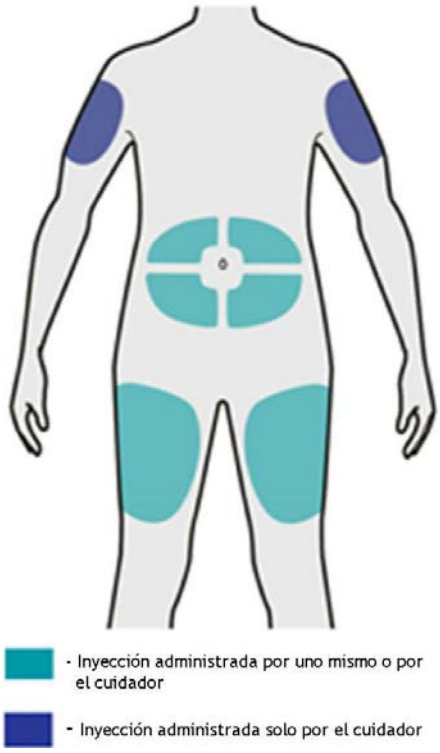


Paso 5: Elegir

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.**



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.**

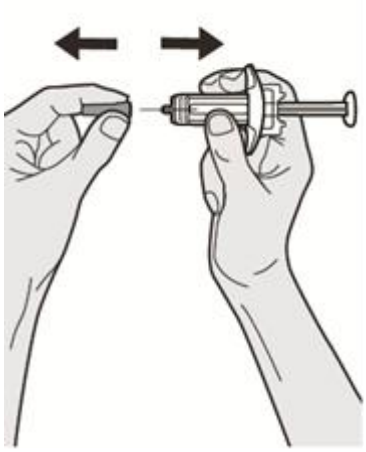
Paso 7: Tirar

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.

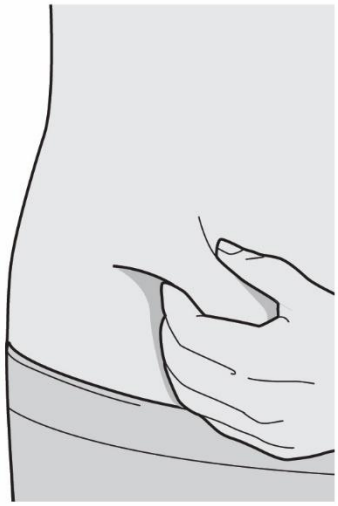
No toque la aguja.

Inyecte el medicamento inmediatamente después de quitar el capuchón de la aguja.



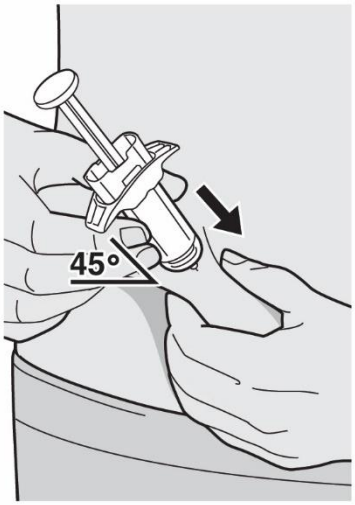
Paso 8: Pellizcar

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.

Prospecto: información para el usuario

Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada
dupilumab

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, la esofagitis eosinofílica (EEo) y la urticaria crónica espontánea (UCE).

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 meses 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 cuya asma no se controla con su medicación actual (p. ej. corticosteroides).

Dupixent se usa también para tratar adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año, con un peso mínimo de 15 kg, con esofagitis eosinofílica (EEo).

Dupixent se usa también para tratar adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años con urticaria crónica espontánea (UCE) de moderada a grave no controlada con antihistamínicos, que no han recibido bloqueadores de inmunoglobulina E (IgE) para su UCE.

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.

El uso de Dupixent para la UCE puede mejorar el estado de su piel reduciendo el picor y los habones.

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.

Cada vez que tenga un nuevo envase de Dupixent, es importante que anote el nombre del medicamento, la fecha de administración y el número de lote (que se encuentra en el envase después de "Lote") y guarde esta información en un lugar seguro.

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 dígale 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 2 años de edad**.
- Para niños de 6 meses a menos de 2 años de edad, contacte con su médico, quien le recetará la jeringa precargada de Dupixent adecuada.
- En niños de 6 meses a menos de 12 años de edad, dupilumab se debe administrar por un cuidador.
- En niños a partir de 12 años de edad, se recomienda que dupilumab se administre por o bajo la supervisión de un adulto.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 meses de edad con dermatitis atópica.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 6 años de edad con asma.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 1 año de edad, o con un peso corporal < 15 kg con EEo.
- No se conocen todavía la seguridad y beneficios de Dupixent en niños menores de 2 años de edad con UCE.

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”.

Dupixent contiene polisorbato
Este medicamento contiene 2,28 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 200 mg (1,14 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene o su hijo tiene cualquier alergia conocida.

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.

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 de edad) 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 de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica
La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 6 a 11 años de edad) 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 niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica
La dosis recomendada de Dupixent para niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg)	200 mg **cada 4 semanas**
15 kg a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg)	300 mg **cada 4 semanas**

Dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes con asma (a partir de 12 años de edad)
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 de edad) con asma se basa en el peso corporal:

Peso corporal del paciente	**Dosis inicial y posteriores**
15 kg a menos de 30 kg	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, adolescentes y niños (a partir de 1 año de edad) con esofagitis eosinofílica (EEo)

Peso corporal	**Dosis**
≥15 kg a <30 kg	200 mg **cada dos semanas**
≥30 kg a <40 kg	300 mg **cada dos semanas**
≥40 kg	300 mg **cada semana**

Dosis recomendada en adultos con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis recomendada en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) con urticaria crónica espontánea se basa en el peso corporal:*

Peso corporal	**Dosis inicial**	**Dosis posteriores**
15 kg a menos de 30 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
30 kg a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada dos semanas (C2S)
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

*Para pacientes que pesan de 5 kg a menos de 15 kg la dosis recomendada es de 200 mg cada 4 semanas (C4S).

Dosis recomendada en niños de 2 a 5 años de edad con urticaria crónica espontánea (UCE)
La dosis recomendada de Dupixent para niños (de 2 a 5 años de edad) con urticaria crónica espontánea se basa en el peso corporal:

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg cada cuatro semanas (C4S)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg cada cuatro semanas (C4S)

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. Además,

Si su pauta de dosis es **cada semana** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent tan pronto como sea posible y empiece una nueva pauta de dosis cada semana desde el momento en que se acuerde de administrarse su inyección de Dupixent.

Si su pauta de dosis es **cada dos semanas** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada, luego siga con su pauta original.
- si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, espere hasta la siguiente dosis programada para administrar su inyección de Dupixent.

Si su pauta de dosis es **cada 4 semanas** y olvida una dosis de Dupixent:
- administre la inyección de Dupixent dentro de los 7 días siguientes a la dosis olvidada, luego siga con su pauta original.
- si la dosis olvidada no se administra dentro de los 7 días, empiece una nueva pauta de dosis cada 4 semanas desde el momento en que se acuerde de administrarse su inyección de Dupixent.

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, enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero; los signos 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 (p.ej., enrojecimiento localizado, hinchazón, picor, dolor, hematomas)
- enrojecimiento y picor de ojos
- infección de ojos
- herpes (en los labios y la piel)
- un aumento de cierto número de glóbulos blancos (eosinófilos)
- 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):

- reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad)
- 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). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Si es necesario, la pluma precargada se puede sacar de la nevera y conservar en el envase durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente hasta 25 °C, protegida de la luz. La fecha en que se saca de la nevera se anotará en el espacio provisto para ello en el envase exterior. El envase se debe desechar si se deja fuera de la nevera durante más de 14 días o si ha pasado la fecha de caducidad.

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 L-Arginina monohidrocloruro, L-Histidina, L-Histidina monohidrocloruro monohidrato, polisorbato 80 (E 433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E 260), 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 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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsable de la fabricación
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
ALEMANIA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

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 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 Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
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

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
Sanofi 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 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

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

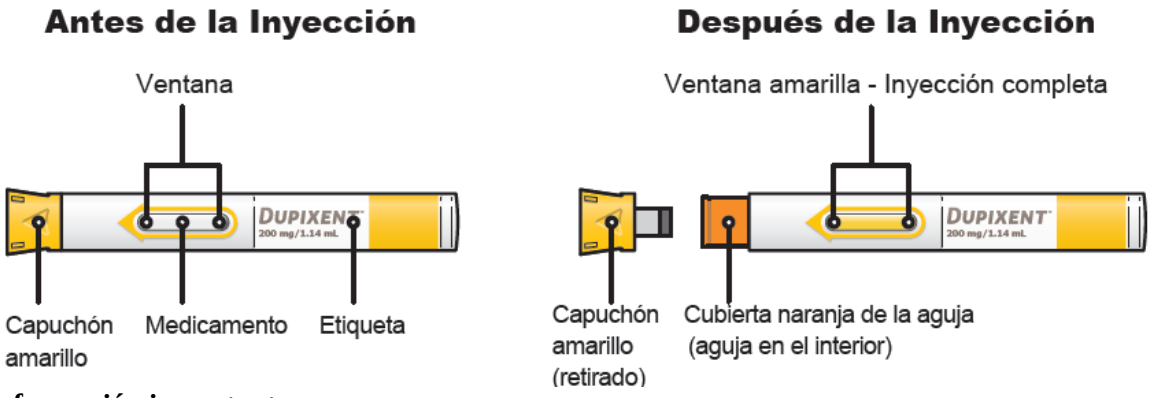
Otras fuentes de información

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 de edad, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños menores de 12 años de edad, Dupixent se debe administrar por un cuidador. La pluma precargada de Dupixent es solo para uso en adultos y niños mayores de 2 años de edad.

- 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.

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

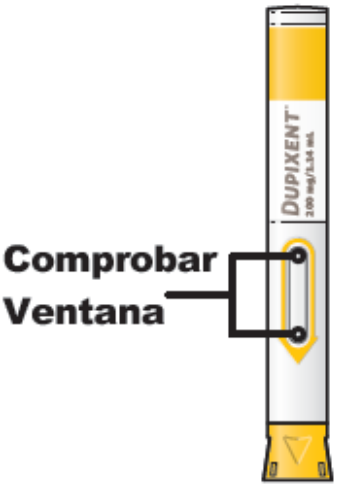
Mire el medicamento a través de la ventana de la pluma precargada.

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 ºC) 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.**

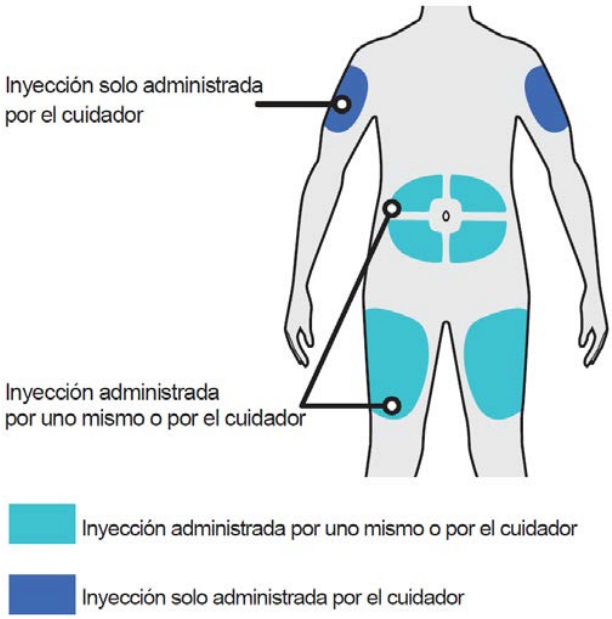
B. Elegir el lugar de la inyección
B1. Los lugares de inyección recomendados son:

- **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.**

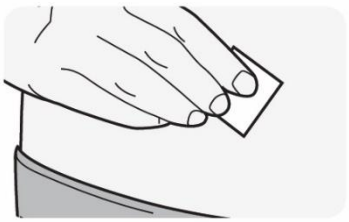


B2. Lavar las manos

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

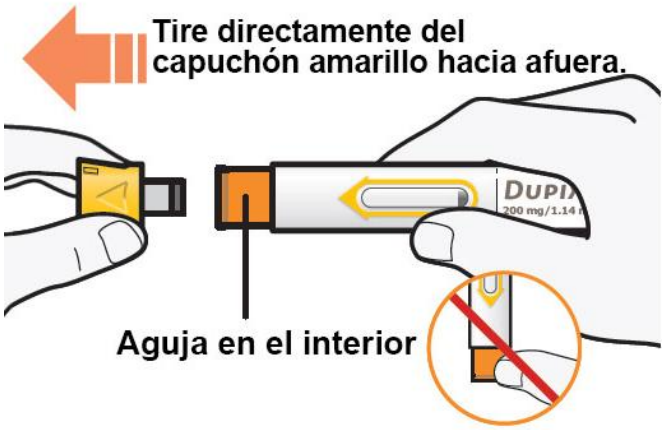
Tire directamente del capuchón amarillo hacia afuera.

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.

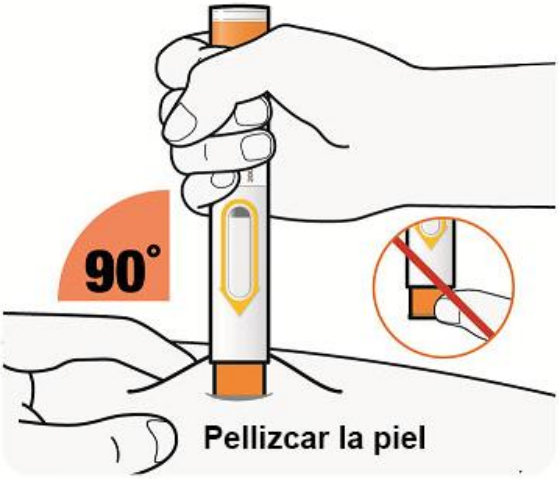
⚠ **No vuelva a colocar el capuchón amarillo en la pluma precargada después de haberlo retirado.**



C2. Pellizcar la piel y colocar

- Pellizque la piel antes y durante la inyección.
- No es necesario el pellizco en adultos y niños mayores de 12 años de edad.
- 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.**

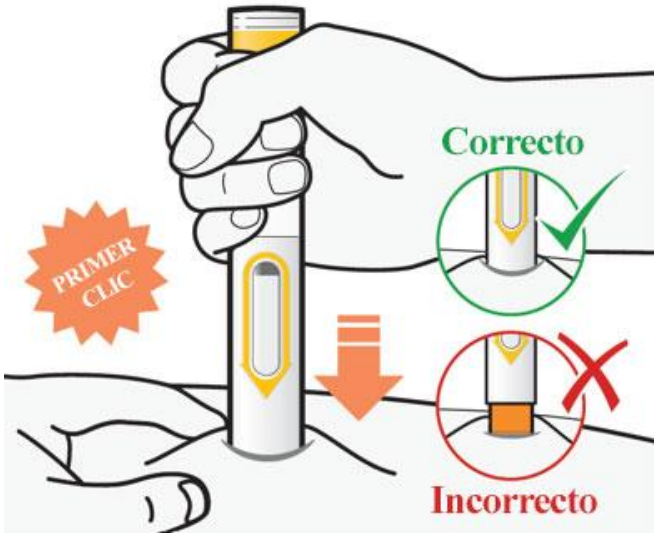


C3. Presionar hacia abajo

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.



No es necesario el pellizco de la piel en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

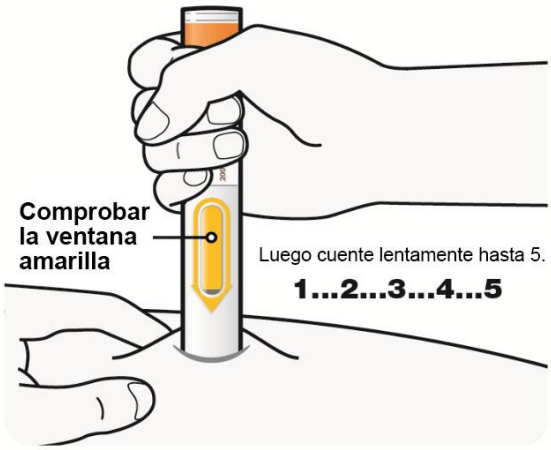
C4. Sujetar con firmeza

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.**

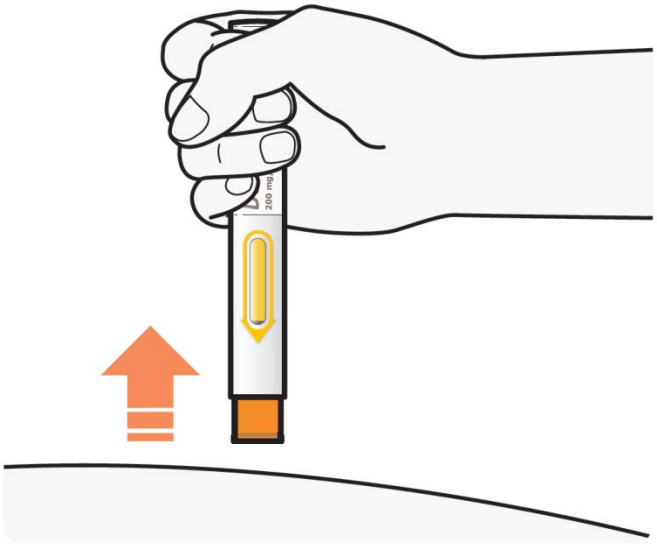


No es necesario el pellizco de la piel en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

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.

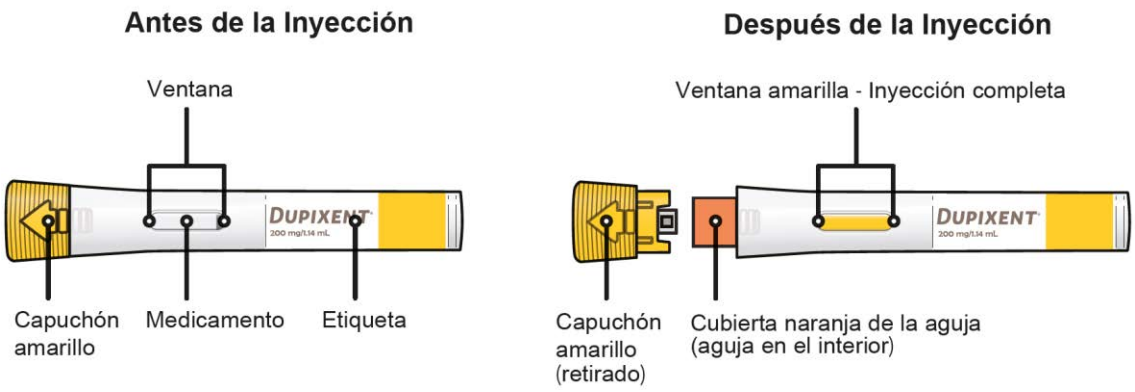
No deseche (tire) las plumas precargadas (aguja en el interior), y los capuchones amarillos en la basura.

⚠ **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 de edad, se recomienda que Dupixent se administre por o bajo la supervisión de un adulto. En niños menores de 12 años de edad, Dupixent se debe administrar por un cuidador. La pluma precargada de Dupixent es solo para uso en adultos y niños mayores de 2 años de edad.

- 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.

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

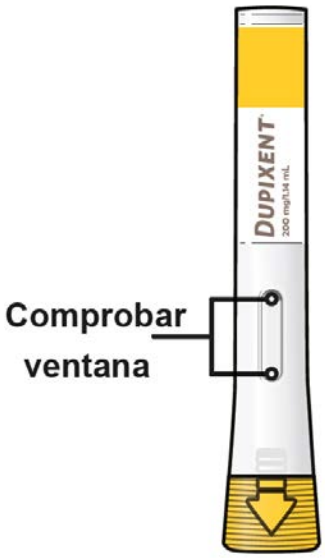
Mire el medicamento a través de la ventana de la pluma precargada.

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 ºC) 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.**

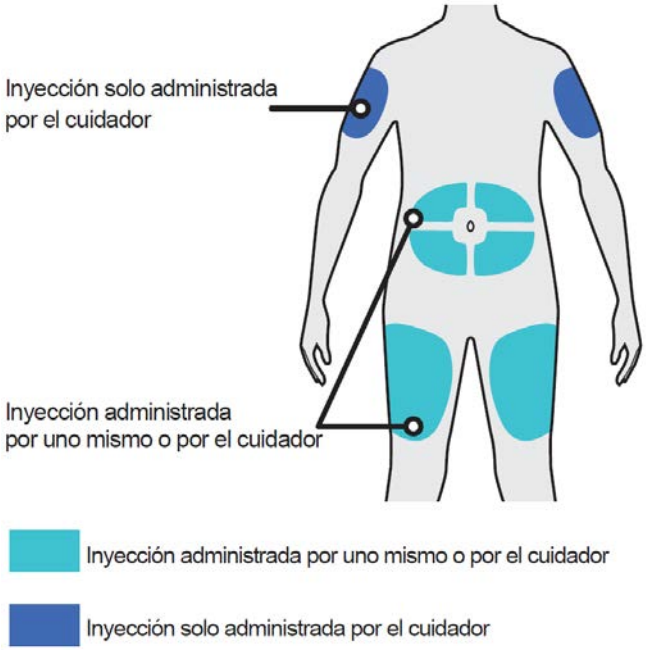
B. Elegir el lugar de la inyección
B1. Los lugares de inyección recomendados son:

- **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.**

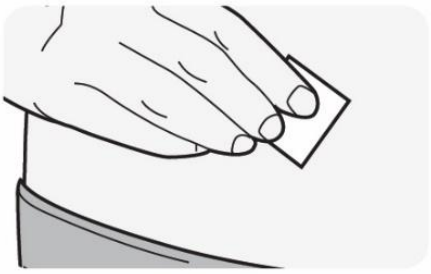


B2. Lavar las manos

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.

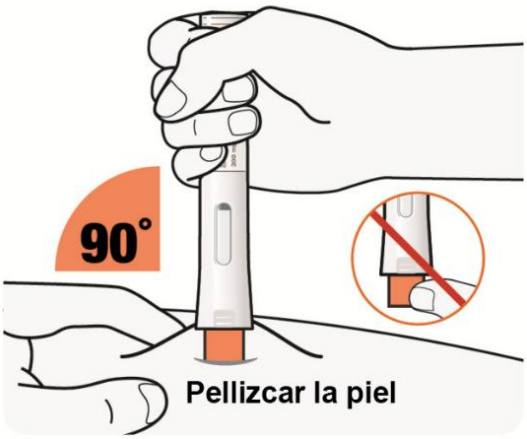
No presione o toque con sus dedos la cubierta naranja de la aguja. La aguja está dentro.

⚠ **No vuelva a colocar el capuchón amarillo en la pluma precargada después de haberlo retirado.**

C2. Pellizcar la piel y colocar

- Pellizque la piel antes y durante la inyección.
- No es necesario el pellizco en adultos y niños mayores de 12 años de edad.
- 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.**

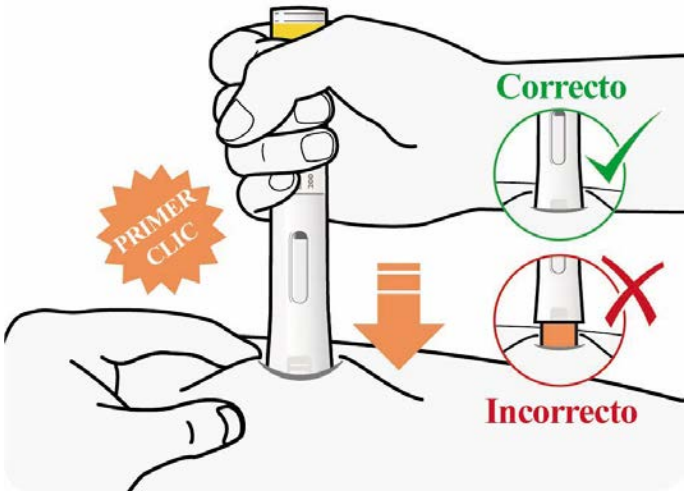


C3. Presionar hacia abajo

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.



No es necesario el pellizco de la piel en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

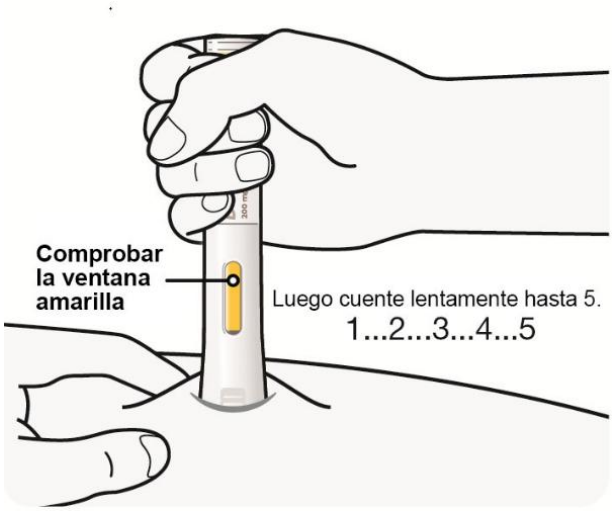
C4. Sujetar con firmeza

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.**

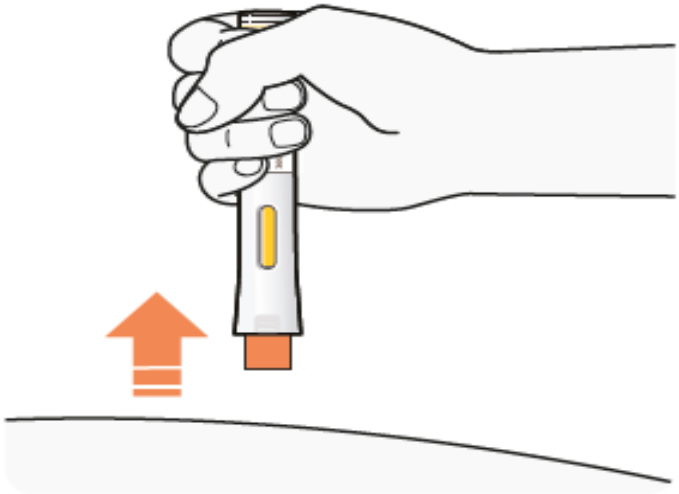


No es necesario el pellizco de la piel en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

C5. Retirar

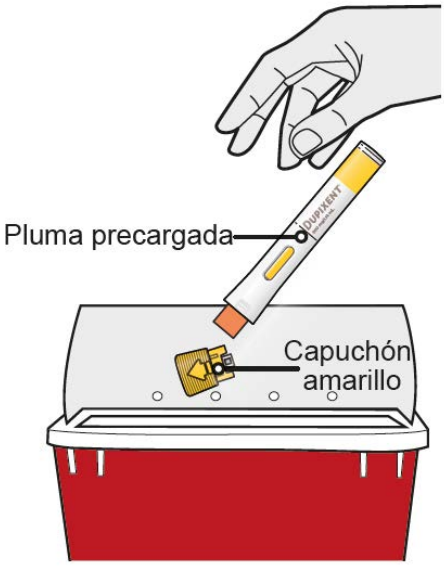
- Después de que se haya completado su inyección tire recto hacia arriba para retirar la pluma precargada de la piel y deseche inmediatamente como se describe en la sección D.
- Si ve algo de sangre en el lugar, toque suavemente con una bola de algodón o gasa.

⚠ **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.**