

DUPIXENT[®]
(dupilumab)



**RIASSUNTO
DELLE CARATTERISTICHE
DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dupilumab 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita monouso contiene 300 mg di dupilumab in 2 ml di soluzione (150 mg/ml). Dupilumab è un anticorpo monoclonale interamente umano contro il recettore alfa dell'interleuchina (IL)-4 che inibisce la trasmissione del segnale di IL-4/IL-13 prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro, priva di particolati visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dupilumab è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave in pazienti adulti eligibili per la terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.

Posologia

La dose iniziale raccomandata di Dupixent per i pazienti adulti è di 600 mg (due iniezioni da 300 mg), seguita da una dose di 300 mg somministrata a settimane alterne sotto forma di iniezione sottocutanea. Dupixent può essere usato con o senza corticosteroidi topici. È consentito l'utilizzo di inibitori topici della calcineurina, ma deve essere limitato solo alle aree problematiche come viso, collo e zone intertriginose e genitali.

Se viene dimenticata una dose, somministrarla il prima possibile. Dopo di che, riprendere la somministrazione come programmato. È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con risposta iniziale parziale potrebbero successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le 16 settimane.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale lieve o moderato. Sono disponibili dati molto limitati sui pazienti con grave danno renale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Peso corporeo

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base al peso corporeo (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Dupixent nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Dupilumab è somministrato tramite iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome, fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico. Se praticata da altri, è possibile fare l'iniezione anche nella parte superiore

del braccio. Per la dose iniziale di 600 mg, somministrare due iniezioni da 300 mg di Dupixent consecutivamente in diverse sedi di iniezione. Per ogni iniezione si raccomanda di utilizzare una sede diversa, a rotazione. Dupixent non deve essere iniettato in aree della pelle che risultano sensibili, danneggiate o che riportano ematomi e cicatrici. Il paziente può iniettarsi da solo Dupixent oppure, se l'operatore sanitario lo ritiene appropriato, Dupixent può essere somministrato da chi assiste il paziente. È necessario fornire adeguata formazione ai pazienti e/o a chi li assiste riguardo alla preparazione e alla somministrazione di Dupixent prima del suo impiego come riportato nel foglio illustrativo al paragrafo Istruzioni per l'uso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, è necessario annotare chiaramente il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato.

Ipersensibilità

Se si verifica una reazione di ipersensibilità sistemica (immediata o tardiva), la somministrazione di Dupixent deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata. Nelle sperimentazioni cliniche sono stati riportati casi molto rari di malattia da siero/reazioni simili alla malattia da siero a seguito della somministrazione di Dupixent (paragrafo 4.8).

Infezione da elminti

I pazienti con nota infezione da elminti sono stati esclusi dagli studi clinici. Dupixent potrebbe influenzare la risposta immunitaria contro le infezioni da elminti inibendo la trasduzione del segnale di IL-4/IL-13. I pazienti con preesistente infezione da elminti devono essere trattati prima di iniziare Dupixent. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con Dupixent e non rispondono alla terapia anti-elminti, il trattamento con Dupixent deve essere sospeso fino alla risoluzione dell'infezione.

Eventi correlati alla congiuntivite

I pazienti trattati con Dupixent che sviluppano una congiuntivite che non si risolve con un trattamento standard devono sottoporsi a un esame oftalmologico.

Asma concomitante

La sicurezza e l'efficacia di Dupixent non sono state stabilite in soggetti affetti da asma. I pazienti affetti da asma concomitante non devono adeguare né interrompere i trattamenti per l'asma senza consultare il medico. I pazienti affetti da asma concomitante devono essere monitorati attentamente dopo l'interruzione di Dupixent.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 300 mg, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia dell'uso di Dupixent concomitante a vaccini vivi.

Le risposte immunitarie alla vaccinazione sono state valutate nell'ambito di uno studio in cui i pazienti affetti da dermatite atopica sono stati trattati una volta a settimana per 16 settimane con 300 mg di dupilumab. Dopo 12 settimane di somministrazione di dupilumab, i pazienti sono stati vaccinati con un vaccino DTPa (cellule T-dipendente) e un vaccino meningococcico polisaccaridico (cellule T-indipendente); le risposte immunitarie sono state valutate 4 settimane più tardi. Le risposte anticorpali sia al vaccino antitetano sia a quello meningococcico polisaccaridico sono risultate simili nei pazienti trattati con dupilumab e in quelli trattati con placebo. Nello studio non sono state rilevate interazioni avverse tra uno dei vaccini non vivi e dupilumab.

Pertanto i pazienti che assumono Dupixent possono ricevere in

concomitanza vaccini inattivati o non vivi. In uno studio clinico su pazienti affetti da dermatite atopica, sono stati valutati gli effetti di dupilumab sulla farmacocinetica (PK) dei substrati del citocromo (CYP). I dati raccolti da questo studio non hanno indicato effetti clinicamente rilevanti di dupilumab sull'attività di CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di dupilumab in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dupixent deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se dupilumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione. La decisione di interrompere l'allattamento o di interrompere la terapia con Dupixent deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dupixent non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state: reazioni al sito di iniezione, congiuntivite, blefarite e herpes orale.

Negli studi in monoterapia, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata dell'1,9% nel gruppo placebo, dell'1,9% nel gruppo Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane, dell'1,5% nel gruppo Dupixent 300 mg una volta a settimana. Nello studio con corticosteroidi topici (TCS) concomitanti, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata del 7,6% nel gruppo placebo + TCS, dell'1,8% nel gruppo Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e del 2,9% nel gruppo Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di Dupixent è stata valutata in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e in uno studio di determinazione della dose in pazienti affetti da dermatite atopica da moderata a grave. In questi 5 studi clinici, 1.689 pazienti sono stati trattati con iniezioni sottocutanee di Dupixent, con o senza corticosteroidi topici (TCS) concomitanti. Un totale di 305 pazienti è stato trattato con Dupixent per almeno 1 anno.

Nella Tabella 1 sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla relativa frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

A seguito della somministrazione di Dupixent sono stati riportati

casi molto rari di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero (vedere paragrafo 4.4).

Eczema erpetico

L'eczema erpetico è stato riportato in $<1\%$ dei gruppi trattati con Dupixent e in $<1\%$ del gruppo con placebo negli studi in monoterapia di 16 settimane. Nello studio di 52 settimane con Dupixent + TCS, l'eczema erpetico è stato riportato nello 0,2% del gruppo trattato con Dupixent + TCS e nell'1,9% del gruppo placebo + TCS.

Eosinofilia

L'eosinofilia transitoria è stata riportata in $<2\%$ dei pazienti trattati con Dupixent.

Infezioni

Negli studi clinici in monoterapia di 16 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,0% dei pazienti trattati con placebo e nello 0,5% dei pazienti trattati con Dupixent. Nello studio CHRONOS di 52 settimane, sono state riportate infezioni gravi nello 0,6% dei pazienti trattati con placebo e nello 0,2% dei pazienti trattati con Dupixent.

Herpes zoster

L'herpes zoster è stato riportato in $<0,1\%$ dei gruppi Dupixent e in $<1\%$ del gruppo placebo negli studi in monoterapia di 16 settimane. Nello studio di 52 settimane con Dupixent + TCS, l'herpes zoster è stato riportato nell'1% del gruppo Dupixent + TCS e nel 2% del gruppo placebo + TCS.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche, anche con Dupixent esiste un potenziale di immunogenicità. Le risposte anticorpali anti-farmaco (ADA) non hanno avuto in genere un impatto sull'esposizione, sulla sicurezza o sull'efficacia di Dupixent. Nello studio di 52 settimane, circa il 3% dei pazienti nel gruppo placebo e il 2% dei pazienti nel gruppo Dupixent ha avuto risposte anticorpali anti-farmaco (ADA) durate più di 12 settimane. Tra questi pazienti, lo 0,7% di quelli trattati con placebo e lo 0,2% di quelli trattati con Dupixent hanno anche avuto risposte anticorpali neutralizzanti, generalmente non associate a perdita di efficacia. Nel pool di esposizione complessiva, meno dello 0,1% di pazienti ha mostrato risposte ADA ad alto titolo associate a ridotta esposizione ed efficacia. Inoltre c'è stato un paziente con malattia da siero e uno con reazione simile alla malattia da siero ($<0,1\%$) associata con ADA ad alto titolo (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di Dupixent. In caso di sovradosaggio monitorare il paziente per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e somministrare immediatamente l'appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Codice ATC: D11AH05

Tabella 1: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Congiuntivite Herpes orale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite allergica, prurito oculare, blefarite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni in sede di iniezione

Meccanismo d'azione

Dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umano ricombinante che inibisce la trasduzione del segnale dell'interleuchina 4 e dell'interleuchina 13. Dupilumab inibisce la trasduzione del segnale IL-4 attraverso il recettore di tipo I (IL-4Rα/γc), ed entrambe le trasduzioni di segnale IL-4 e IL-13 attraverso il recettore di tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 e IL-13 sono citochine chiave di tipo 2 (inclusa Th2) coinvolte nella dermatite atopica.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici il trattamento con dupilumab è stato associato a una diminuzione rispetto al basale delle concentrazioni dei biomarcatori immunitari di tipo 2, quali la *thymus and activation-regulated chemokine* (TARC/CCL17), le IgE totali sieriche e le IgE sieriche allergene specifiche. Durante il trattamento con Dupixent è stata osservata una riduzione della lattato deidrogenasi (LDH); un biomarcatore associato all'attività e alla gravità della dermatite atopica.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Dupixent come monoterapia e in combinazione con corticosteroidi topici sono state valutate in tre studi clinici pivotali, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS) condotti su 2.119 pazienti di età uguale o maggiore a 18 anni affetti da dermatite atopica (AD) da moderata a grave definita dalla valutazione generale dello sperimentatore (*Investigator's Global Assessment*, IGA) con un punteggio ≥ 3 , dall'indice di gravità dell'eczema (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) con un punteggio ≥ 16 e da un coinvolgimento minimo della superficie corporea (*body surface area*, BSA) $\geq 10\%$. I pazienti eleggibili arruolati nei tre studi avevano dimostrato una risposta inadeguata alla terapia topica.

In tutti e tre gli studi i pazienti hanno ricevuto 1) una dose iniziale di 600 mg di Dupixent (due iniezioni da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg una volta ogni due settimane; 2) una dose iniziale di 600 mg di Dupixent il giorno 1, seguita da 300 mg una volta alla settimana; o 3) un placebo equivalente. Dupixent è stato somministrato tramite iniezione sottocutanea (s. c.) in tutti gli studi. I pazienti che avevano necessità di controllare sintomi intollerabili della dermatite atopica potevano far uso di un "trattamento di salvataggio" (che includeva steroidi topici ad elevato potenziale o immunosoppressori sistemici) a discrezione dello sperimentatore. I pazienti che hanno ricevuto il "trattamento di salvataggio" sono stati considerati *non responder*. Nello Studio SOLO 1 sono stati arruolati 671 pazienti (224 con placebo, 224 con Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane e 223 con Dupixent 300 mg una volta a settimana) per un periodo di trattamento di 16 settimane.

Nello Studio SOLO 2 sono stati arruolati 708 pazienti (236 con placebo, 233 con Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane e 239 con Dupixent 300 mg una volta a settimana) per un periodo di trattamento di 16 settimane.

Nello Studio CHRONOS sono stati arruolati 740 pazienti (315 con placebo + TCS, 106 con Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e 319 con Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS) per un periodo di trattamento di 52 settimane. I pazienti hanno ricevuto Dupixent o placebo con TCS concomitanti iniziando al basale con un regime standardizzato. Ai pazienti è stato anche permesso di usare inibitori topici della calcineurina (TCI).

Endpoint

In tutti e tre gli studi pivotali, gli endpoint co-primari sono stati la

percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione di ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4 e la percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno il 75% nell'EASI (EASI-75) rispetto al basale alla settimana 16. Altri risultati valutati includevano la percentuale di pazienti con miglioramento minimo del 50% e del 90% nell'EASI (EASI-50 ed EASI-90, rispettivamente), riduzione del prurito misurata dalla scala numerica di valutazione del massimo prurito (*Numerical Rating Scale*, NRS) e la percentuale di variazione nella scala di valutazione della dermatite atopica (*SCORing Atopic Dermatitis*, SCORAD) rispetto al basale alla settimana 16. Gli endpoint secondari aggiuntivi includevano la variazione media rispetto al basale alla settimana 16 nei punteggi di: valutazione dell'eczema orientata al paziente (*Patient Oriented Eczema Measure*, POEM), indice della qualità della vita in dermatologia (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) e indice relativo ad ansia e depressione (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS). Nello studio CHRONOS l'efficacia è stata anche valutata alla settimana 52.

Caratteristiche al basale

Negli studi in monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2) in tutti i gruppi di trattamento l'età media era pari a 38,3 anni, il peso medio era di 76,9 kg, il 42,1% erano donne, il 68,1% erano bianchi, il 21,8% erano asiatici e il 6,8% erano neri. In questi studi il 51,6% dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 3 (AD moderata), il 48,3% dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 4 (AD grave) e il 32,4% dei pazienti aveva ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Al basale, il punteggio medio EASI era pari a 33,0, la NRS di prurito medio settimanale era 7,4, il punteggio medio SCORAD era 67,8, il punteggio medio POEM era 20,5, il DLQI medio era 15,0 e il punteggio medio totale HADS era 13,3.

Nello studio con TCS concomitanti (CHRONOS), in tutti i gruppi di trattamento, l'età media era 37,1 anni, il peso medio era 74,5 kg, il 39,7% erano donne, il 66,2% erano bianchi, il 27,2% erano asiatici e il 4,6% erano neri. In questo studio il 53,1% dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 3 e il 46,9% dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 4 e il 33,6% dei pazienti aveva ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Al basale, il punteggio medio EASI era 32,5, la NRS di prurito medio settimanale era 7,3, il punteggio medio SCORAD era 66,4, il punteggio medio POEM era 20,1, il DLQI medio era 14,5 e il punteggio medio totale HADS era 12,7.

Risposta clinica

Studi in monoterapia della durata di 16 settimane (SOLO 1 e SOLO 2)

Negli studi SOLO 1 e SOLO 2, rispetto al basale alla settimana 16, una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati con Dupixent ha ottenuto una risposta IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento di ≥ 4 punti sulla scala del prurito NRS rispetto ai pazienti con placebo (vedere Tabella 2).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati con Dupixent ha ottenuto un rapido miglioramento nella scala del prurito NRS rispetto a quelli con placebo (definito come miglioramento ≥ 4 punti sin dalla settimana 2; $p < 0,01$) e la percentuale di pazienti *responder* sulla scala del prurito NRS ha continuato ad aumentare durante tutto il periodo di trattamento. Il miglioramento nella scala del prurito NRS si è verificato insieme al miglioramento di segni obiettivi della dermatite atopica.

La Figura 1 e la Figura 2 mostrano la variazione percentuale media rispetto al basale dell'EASI e della NRS, rispettivamente, fino alla settimana 16.

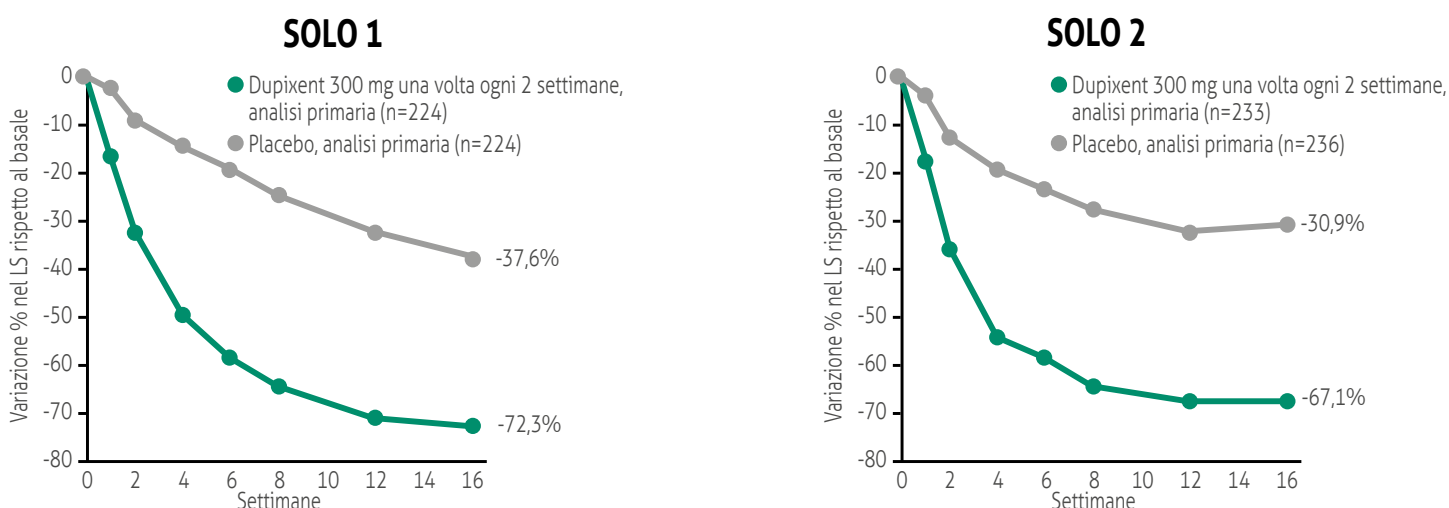
Tabella 2: Risultati di efficacia di Dupixent in monoterapia alla Settimana 16 (FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupilumab 300 mg una volta a settimana	Placebo	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupilumab 300 mg una volta a settimana
Pazienti randomizzati	224	224	223	236	233	239
IGA 0 o 1 ^b , % responder ^c	10,3%	37,9% ^e	37,2% ^e	8,5%	36,1% ^e	36,4% ^e
EASI-50, % responder ^c	24,6%	68,8% ^e	61,0% ^e	22,0%	65,2% ^e	61,1% ^e
EASI-75, % responder ^c	14,7%	51,3% ^e	52,5% ^e	11,9%	44,2% ^e	48,1% ^e
EASI-90, % responder ^c	7,6%	35,7% ^e	33,2% ^e	7,2%	30,0% ^e	30,5% ^e
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-37,6% (3,28)	-72,3% ^e (2,63)	-72,0% ^e (2,56)	-30,9% (2,97)	-67,1% ^e (2,52)	-69,1% ^e (2,49)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupixent 300 mg una volta a settimana	Placebo	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupixent 300 mg una volta a settimana
SCORAD, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-29,0% (3,21)	-57,7% ^e (2,11)	-57,0% ^e (2,11)	-19,7% (2,52)	-51,1% ^e (2,02)	-53,5% ^e (2,03)
Scala NRS del prurito, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-26,1% (3,02)	-51,0% ^e (2,50)	-48,9% ^e (2,60)	-15,4% (2,98)	-44,3% ^e (2,28)	-48,3% ^e (2,35)
Numero di pazienti con un punteggio del prurito NRS al basale ≥ 4	212	213	201	221	225	228
NRS del prurito (miglioramento ≥ 4 punti), % responder ^d	12,3%	40,8% ^e	40,3% ^e	9,5%	36,0% ^e	39,0% ^e

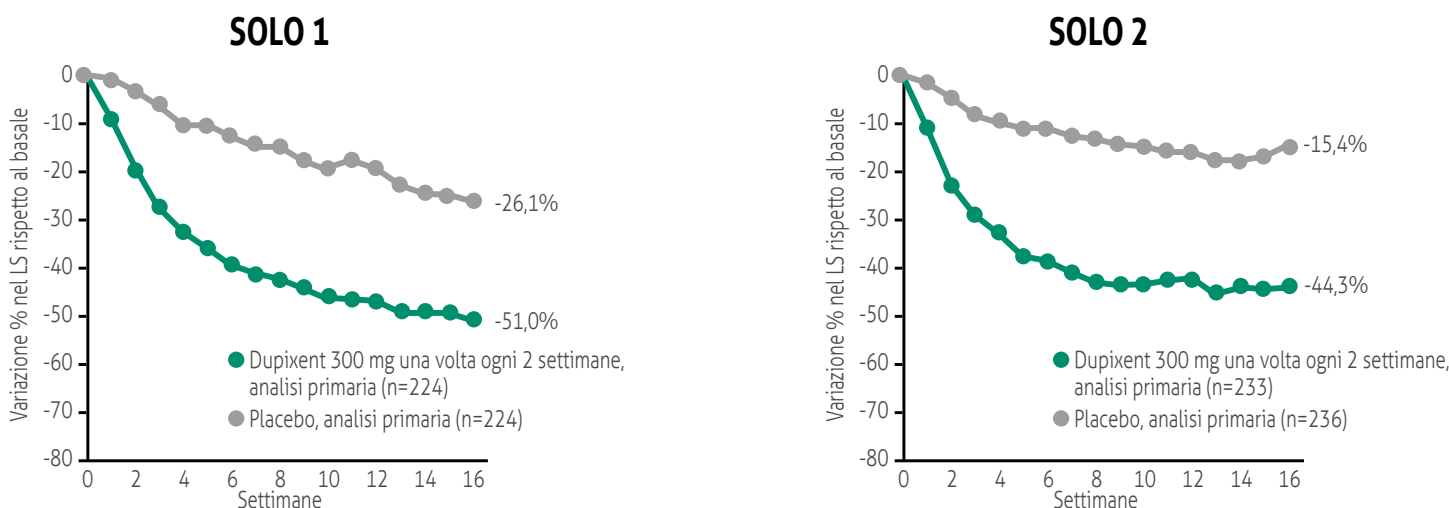
LS = minimi quadrati; SE = errore standard ^a Il set completo dell'analisi (full analysis set, FAS) comprende tutti i pazienti randomizzati. ^b Responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione di ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4. ^c I pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati *non responder*. ^d Una percentuale significativamente maggiore di pazienti con Dupixent ha registrato un miglioramento nella scala del prurito NRS di ≥ 4 punti rispetto al placebo alla settimana 2 ($p < 0,01$). ^e Valore $p < 0,0001$

Figura 1: Variazione percentuale media rispetto al basale dell'EASI negli studi SOLO 1^a e SOLO 2^a (FAS)^b



LS = minimi quadrati ^a Nelle analisi primarie degli endpoint di efficacia, i pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati *non responder*. ^b Il set completo di analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati.

Figura 2: Variazione percentuale media rispetto al basale della NRS negli studi SOLO 1^a e SOLO 2^a (FAS)^b



LS = minimi quadrati ^a Nelle analisi primarie degli endpoint di efficacia, i pazienti che hanno ricevuto il "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati *non responder* ^b Il set completo di analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (peso, età, sesso, razza e trattamento di base, inclusi immunosoppressori) negli studi SOLO 1 e SOLO 2 sono stati coerenti con i risultati osservati nella popolazione complessiva in studio.

Studio con TCS concomitanti della durata di 52 settimane (CHRONOS)

Nello studio CHRONOS una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati con Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS ha ottenuto una risposta IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento di ≥ 4 punti nella scala del prurito NRS rispetto al basale alla settimana 16 e alla settimana 52 rispetto ai pazienti con placebo + TCS (vedere Tabella 3).

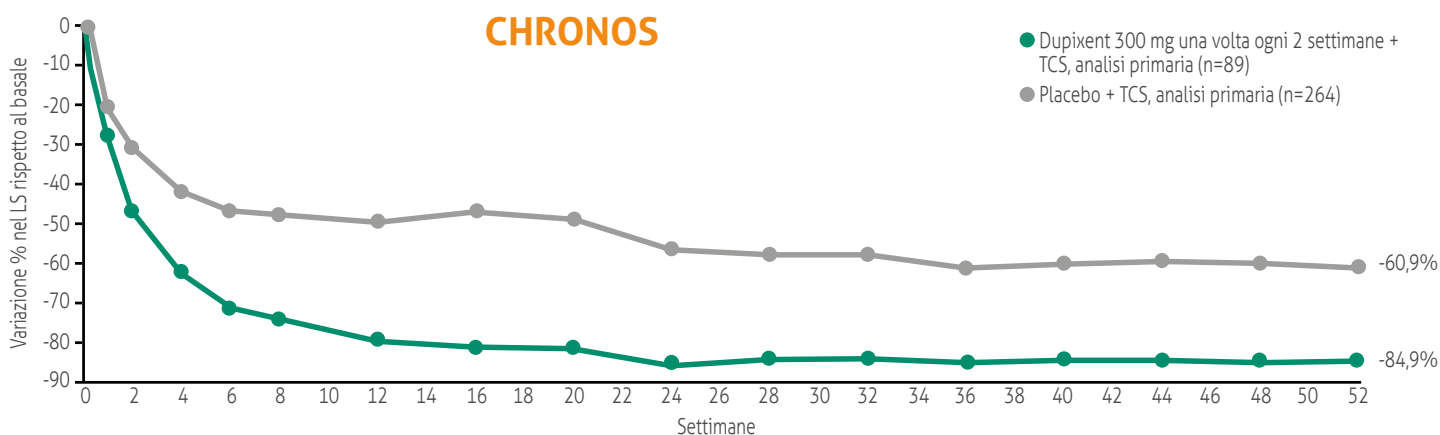
Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati con Dupixent + TCS ha ottenuto un rapido miglioramento nella scala del prurito NRS rispetto ai pazienti con placebo + TCS (definito come miglioramento di ≥ 4 punti sin dalla settimana 2; $p < 0,05$) e la percentuale di pazienti *responder* sulla scala del prurito NRS ha continuato ad aumentare durante tutto il periodo di trattamento. Il miglioramento nella scala del prurito NRS si è verificato insieme al miglioramento dei segni obiettivi della dermatite atopica. La Figura 3 e la Figura 4 mostrano la variazione percentuale media rispetto al basale dell'EASI e della NRS, rispettivamente, fino alla Settimana 52 nello studio CHRONOS.

Tabella 3: Risultati di efficacia di Dupixent con TCS concomitanti^a alla Settimana 16 e alla Settimana 52 nello studio CHRONOS

	Settimana 16 (FAS) ^b			Settimana 52 (FAS Settimana 52) ^b		
	Placebo + TCS	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS	Placebo + TCS	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS
Pazienti randomizzati	315	106	319	264	89	270
IGA 0 o 1 ^c , % <i>responder</i> ^d	12,4%	38,7% ^f	39,2% ^f	12,5%	36,0% ^f	40,0% ^f
EASI-50, % <i>responder</i> ^d	37,5%	80,2% ^f	78,1% ^f	29,9%	78,7% ^f	70,0% ^f
EASI-75, % <i>responder</i> ^d	23,2%	68,9% ^f	63,9% ^f	21,6%	65,2% ^f	64,1% ^f
EASI-90, % <i>responder</i> ^d	11,1%	39,6% ^f	43,3% ^f	15,5%	50,6% ^f	50,7% ^f
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-48,4% (3,82)	-80,5% ^f (6,34)	-81,5% ^f (5,78)	-60,9% (4,29)	-84,9% ^g (6,73)	-87,8% ^h (6,19)
SCORAD, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-36,2% (1,66)	-63,9% ^f (2,52)	-65,9% ^f (1,49)	-47,3% (2,18)	-69,7% ^f (3,06)	-70,4% ^f (1,72)
Scala NRS del prurito, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-30,3% (2,36)	-56,6% ^f (3,95)	-57,1% ^f (2,11)	-31,7% (3,95)	-57,0% ⁱ (6,17)	-56,5% ^f (3,26)
Numero di pazienti con un punteggio del prurito NRS al basale ≥ 4	299	102	295	249	86	249
Prurito NRS(miglioramento ≥ 4 punti), % <i>responder</i> ^{d,e}	19,7%	58,8% ^f	50,8% ^f	12,9%	51,2% ^f	39,0% ^f

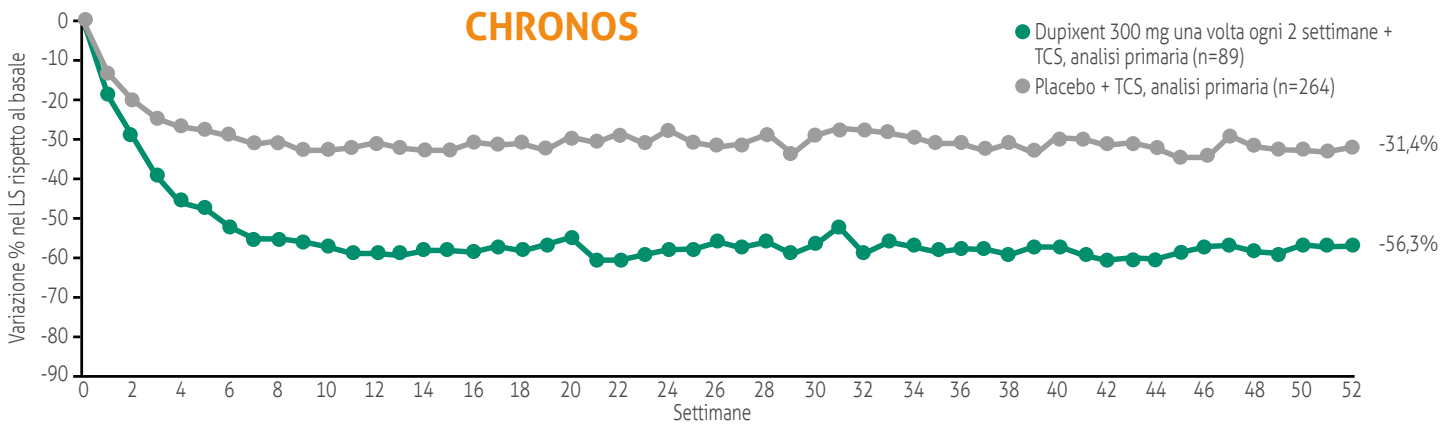
LS = minimi quadrati; SE = errore standard ^aTutti i pazienti sono stati in terapia di base topica a base di corticosteroidi ed era loro permesso l'utilizzo di inibitori topici della calcineurina. ^bIl set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati. FAS Settimana 52 include tutti i pazienti randomizzati almeno un anno prima della data limite dell'analisi primaria. ^cResponder è stato definito un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione di ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4. ^dI pazienti che hanno ricevuto il "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati *non responder*. ^eUna percentuale significativamente maggiore di pazienti con Dupixent ha registrato un miglioramento nella scala del prurito NRS di ≥ 4 punti rispetto ai pazienti con placebo alla settimana 2 ($p < 0,05$). ^fValore $p < 0,0001$ ^gValore $p = 0,0015$ ^hValore $p = 0,0003$ ⁱValore $p = 0,0005$.

Figura 3: Variazione percentuale media rispetto al basale dell'EASI nello studio CHRONOS^a (FAS Settimana 52)^b



LS = minimi quadrati ^aNelle analisi primarie degli endpoint di efficacia i pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati *non responder*. ^bIl FAS alla Settimana 52 include tutti i pazienti randomizzati almeno un anno prima del *cut-off* dell'analisi primaria.

Figura 4: Variazione percentuale media rispetto al basale della NRS nello studio CHRONOS^a (FAS Settimana 52)^b



LS = minimi quadrati ^a Nelle analisi primarie degli endpoint di efficacia i pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati *non responder*. ^b Il FAS alla Settimana 52 include tutti pazienti randomizzati almeno un anno prima del *cut-off* dell'analisi primaria.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (peso, età, sesso, razza e trattamento di base, inclusi immunosoppressori) nello studio CHRONOS sono stati coerenti con i risultati osservati nella popolazione complessiva in studio.

Risposta clinica in pazienti non adeguatamente controllati con, intolleranti a, o per cui il trattamento con ciclosporina non era indicato (studio CAFE)

Lo studio CAFE ha valutato l'efficacia di Dupixent rispetto al placebo per un periodo di trattamento di 16 settimane, somministrato con TCS concomitanti in pazienti adulti affetti da dermatite atopica che non sono adeguatamente controllati con ciclosporina orale, che sono intolleranti alla ciclosporina orale, oppure nei soggetti in cui la ciclosporina orale è attualmente controindicata o non consigliata dal punto di vista medico. È stato arruolato un totale di 325 pazienti, di cui 210 erano stati precedentemente esposti alla ciclosporina e 115 non lo erano mai stati perché il trattamento con ciclosporina non consigliata dal punto di vista medico. L'età media era pari a 38,4 anni, il 38,8% erano donne, il punteggio EASI medio alla baseline era 33,1, il BSA medio era 55,7, la NRS di prurito settimanale medio al basale era 6,4, il punteggio SCORAD medio al basale era 67,2 e il DLQI medio al basale era 13,8. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con EASI-75 alla

settimana 16. Gli endpoint primari e secondari alla settimana 16 per lo studio CAFE sono riassunti nella Tabella 4.

Mantenimento e durata della risposta (studio SOLO CONTINUE)

Per valutare il mantenimento e la durata della risposta, i soggetti trattati con Dupixent per 16 settimane negli studi SOLO 1 e SOLO 2, che hanno ottenuto un IGA 0 o 1 oppure EASI-75 sono stati ri-randomizzati nello studio SOLO CONTINUE per ulteriori 36 settimane di trattamento con Dupixent o placebo, per un periodo di trattamento cumulativo di 52 settimane.

Gli endpoint sono stati valutati alle settimane 51 o 52. Gli endpoint co-primari erano la differenza fra il basale (settimana 0) e la settimana 36 nella percentuale di variazione della scala EASI dal basale degli studi SOLO 1 e SOLO 2 e la percentuale di pazienti con EASI-75 alla settimana 36 nei pazienti con EASI-75 al basale.

I pazienti che hanno continuato con lo stesso regime di dose che avevano ricevuto negli studi SOLO 1 e SOLO 2 (300 mg ogni due settimane o 300 mg ogni settimana) hanno mostrato un effetto ottimale nel mantenere la risposta clinica mentre l'efficacia per gli altri regimi di dose è diminuita in maniera dose-dipendente. Gli endpoint primari e secondari per lo studio SOLO CONTINUE di 52 settimane sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 4: Risultati degli endpoint primari e secondari dello studio CAFE

	Placebo + TCS	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS
Pazienti randomizzati	108	107	110
EASI-75, % responder	29,6%	62,6%	59,1%
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Scala NRS del prurito, variazione % media dell'LS rispetto al basale (+/-SE)	-25,4% (3,39)	-53,9% (3,14)	-51,7% (3,09)
SCORAD, variazione % media dell'LS rispetto al basale (+/-SE)	-29,5% (2,55)	-62,4% (2,48)	-58,3% (2,45)
DLQI, variazione media dei LS al basale (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

Nel sottogruppo di pazienti dello studio CHRONOS di 52 settimane somigliante alla popolazione dello studio CAFE, ha raggiunto l'EASI-75 alla settimana 16 il 69,6% dei pazienti trattati con Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane rispetto al 18,0% dei pazienti trattati con placebo, e alla settimana 52 il 52,4% dei pazienti trattati con Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane, rispetto al 18,6% dei pazienti trattati con placebo. In tale sottogruppo la percentuale di variazione della scala NRS del prurito al basale è stata del -51,4% rispetto al -30,2% alla settimana 16 e del -54,8% rispetto al -30,9% alla settimana 52, per i gruppi trattati con Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane e con placebo, rispettivamente.

Tabella 5: Risultati degli endpoint primari e secondari per lo studio SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	Una volta ogni 8 settimane N=84	Una volta ogni 4 settimane N=86	Una volta ogni 2 settimane/ ogni settimana N=169
Endpoint Primari				
Variazione media (SE) dei LS fra il basale e la settimana 36 nella percentuale di cambiamento del punteggio EASI dal basale dello studio parentale	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Percentuale di pazienti con EASI-75 alla settimana 36 per i pazienti con EASI-75 al basale, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
Endpoint Secondari Principali				
Percentuale di pazienti la cui risposta IGA alla settimana 36 era mantenuta entro 1 punto dal basale nel sottogruppo di pazienti con IGA (0,1) al basale, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Percentuale di pazienti con IGA (0,1) alla settimana 36 nel sottogruppo di pazienti con IGA (0,1) al basale, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Percentuale di pazienti il cui picco di prurito NRS è aumentato di ≥3 punti dal basale alla settimana 35 nel sottogruppo di pazienti con con picco di prurito NRS ≤7 al basale, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

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

Nello studio SOLO CONTINUE è stato osservato un trend: la positività agli ADA relativi al trattamento aumentava all'aumentare dell'intervallo di dose. Gli ADA relativi dal trattamento: una volta ogni settimana: 1,2%; una volta ogni 2 settimane: 4,3%; una volta ogni 4 settimane: 6,0%; una volta ogni 8 settimane: 11,7%. Risposte ADA con durata superiore alle 12 settimane: una volta ogni settimana: 0,0%; una volta ogni 2 settimane: 1,4%; una volta ogni 4 settimane: 0,0%; una volta ogni 8 settimane: 2,6%.

Qualità della vita/Esiti riferiti dal paziente

In entrambi gli studi in monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2), sia il gruppo trattato con Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane che quello trattato con 300 mg una volta a settimana hanno registrato un significativo miglioramento dei sintomi riferiti dal paziente e dell'impatto della dermatite atopica sul sonno e sulla qualità della

vita relativa alla salute come misurato dai punteggi totali POEM e DLQI, rispettivamente, alla settimana 16 rispetto al placebo. Una percentuale significativamente maggiore dei gruppi di pazienti a cui è stato somministrato Dupixent ha registrato riduzioni clinicamente importanti nei punteggi totali POEM e DLQI (ciascuno definito come miglioramento ≥4 punti) rispetto al basale alla settimana 16 rispetto al gruppo con placebo. In aggiunta, i sintomi di ansia e depressione come misurati dal punteggio totale HADS si sono ridotti significativamente nei gruppi con Dupixent rispetto al placebo alla settimana 16. In un sottogruppo di pazienti con punteggi della sottoscala di ansietà o depressione HADS ≥8 al basale (il valore limite per l'ansietà o la depressione), una maggiore percentuale di pazienti nei gruppi con Dupixent ha ottenuto un punteggio HADS di ansietà e depressione <8 alla settimana 16 rispetto al placebo (vedere Tabella 6).

Tabella 6: Risultati degli ulteriori endpoint secondari con Dupixent in monoterapia alla Settimana 16

	Monoterapia					
	SOLO 1 alla Settimana 16			SOLO 2 alla Settimana 16		
	Placebo	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupixent 300 mg una volta a settimana	Placebo	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupixent 300 mg una volta a settimana
Pazienti randomizzati	224	224	223	236	233	239
DLQI, variazione media dei LS al basale (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, variazione media dei LS rispetto al basale (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, variazione media dei LS rispetto al basale (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Numero di pazienti con DLQI ≥4 al basale	213	209	209	225	223	234
DLQI (miglioramento ≥4 punti), % responder	30,5%	64,1% ^a	58,4% ^a	27,6%	73,1% ^a	62,0% ^a

	Monoterapia					
	SOLO 1 alla Settimana 16			SOLO 2 alla Settimana 16		
	Placebo	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupixent 300 mg una volta a settimana	Placebo	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupixent 300 mg una volta a settimana
Numero di pazienti con POEM ≥ 4 al basale	223	222	222	234	233	239
POEM (miglioramento ≥ 4 punti), % responder	26,9%	67,6% ^a	63,1% ^a	24,4%	71,7% ^a	64,0% ^a
Numero di pazienti con punteggio di ansietà HADS ≥ 8 o di depressione HADS ≥ 8 al basale	97	100	102	115	129	136
Pazienti che hanno ottenuto un punteggio di ansietà HADS e depressione HADS < 8 , %	12,4%	41,0% ^a	36,3% ^b	6,1%	39,5% ^a	41,2% ^a

LS = minimi quadrati; SE = errore standard ^aValore p <0,0001 ^bValore p <0,001

Nello studio con TCS concomitanti (CHRONOS), Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS hanno migliorato i sintomi riferiti dal paziente e l'impatto della dermatite atopica sul sonno e sulla qualità della vita relativa alla salute come misurato dai punteggi totali POEM e DLQI, rispettivamente, alla settimana 52 rispetto a placebo + TCS. Una maggiore percentuale di pazienti a cui è stato somministrato Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e 300 mg una volta a settimana + TCS ha registrato riduzioni clinicamente significative dei punteggi totali POEM e DLQI (ciascuno definito come miglioramento ≥ 4 punti) rispetto al basale alla settimana 52

rispetto al placebo + TCS. In aggiunta, Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e 300 mg una volta a settimana + TCS hanno ridotto l'ansietà e la depressione come misurate dal punteggio totale HADS alla settimana 52 rispetto al gruppo con placebo + TCS. In un'analisi post-hoc in un sottogruppo di pazienti con punteggi della sottoscala di ansietà o depressione HADS ≥ 8 al basale (il valore limite per l'ansietà o la depressione), una maggiore percentuale di pazienti nei gruppi con Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e 300 mg una volta a settimana + TCS ha ottenuto punteggi dell'ansietà e della depressione HADS < 8 alla settimana 52 rispetto al gruppo con placebo + TCS (vedere Tabella 7).

Tabella 7: Altri risultati negli endpoint secondari di Dupixent con concomitanti TCS alla Settimana 16 e alla Settimana 52 nello studio CHRONOS

	Uso concomitante di TCS					
	CHRONOS alla Settimana 16			CHRONOS alla Settimana 52		
	Placebo	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS	Placebo + TCS	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS
Pazienti randomizzati	315	106	319	264	89	270
DLQI, variazione media dei LS al basale (SE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, variazione media dei LS rispetto al basale (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, variazione media dei LS rispetto al basale (SE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Numero di pazienti con DLQI ≥ 4 al basale	300	100	311	254	85	264
DLQI (miglioramento ≥ 4 punti), % responder	43,0%	81,0% ^a	74,3% ^a	30,3%	80,0% ^a	63,3% ^a
Numero di pazienti con POEM ≥ 4 al basale	312	106	318	261	89	269
POEM (miglioramento ≥ 4 punti), % responder	36,9%	77,4% ^a	77,4% ^a	26,1%	76,4% ^a	64,7% ^a
Numero di pazienti con punteggio di ansietà HADS ≥ 8 o depressione HADS ≥ 8 al basale	148	59	154	133	53	138

	Uso concomitante di TCS					
	CHRONOS alla Settimana 16			CHRONOS alla Settimana 52		
	Placebo	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS	Placebo + TCS	Dupixent 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupixent 300 mg una volta a settimana + TCS
Pazienti che hanno ottenuto un punteggio dell'ansietà HADS e della depressione HADS <8, %	26,4%	47,5% ^c	47,4% ^b	18,0%	43,4% ^b	44,9% ^a

LS = minimi quadrati; SE = errore standard ^aValore p <0,0001 ^bValore p <0,001 ^cValore p <0,05

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Dupixent nel trattamento della dermatite atopica in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una singola dose sottocutanea (s. c.) di 75-600 mg di dupilumab, il tempo medio per raggiungere la massima concentrazione nel siero (t_{max}) era 3-7 giorni. La biodisponibilità assoluta di dupilumab a seguito di una dose s. c. si stima essere il 64%, come stabilito da un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione. Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 16 dopo la somministrazione di una dose iniziale di 600 mg seguita da 300 mg a settimane alterne. Negli studi clinici le concentrazioni di minima allo stato stazionario medio \pm SD (deviazione standard) sono comprese in un range da 73,3 \pm 40,0 mcg/ml a 79,9 \pm 41,4 mcg/ml per la dose di 300 mg somministrata a settimane alterne.

Distribuzione

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione è stato stimato un volume di distribuzione per dupilumab di circa 4,6 l che indica che dupilumab è distribuito principalmente nel sistema vascolare.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo perché dupilumab è una proteina. Si prevede che dupilumab venga degradato in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

L'eliminazione di dupilumab è mediata da vie parallele lineari e non lineari. A concentrazioni più elevate l'eliminazione di dupilumab avviene principalmente attraverso una via proteolitica non saturabile, mentre a concentrazioni più basse predomina l'eliminazione non lineare saturabile mediata dal bersaglio IL-4R α . Dopo l'ultima dose allo stato stazionario, il tempo medio della diminuzione delle concentrazioni di dupilumab al di sotto del limite minimo di rilevazione, stimato attraverso l'analisi farmacocinetica di popolazione, è stato 10 settimane per il regime di 300 mg una volta ogni 2 settimane e 13 settimane per il regime di 300 mg una volta a settimana.

Linearità/Non linearità

A causa di una *clearance* non lineare, l'esposizione a dupilumab, misurata dall'area sotto la curva concentrazione-tempo, aumenta rispetto alla dose in modo appena più che proporzionale in seguito a una singola dose s. c. da 75-600 mg.

Popolazioni speciali

Sesso

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo del sesso del paziente sull'esposizione sistemica a dupilumab.

Anziani

Dei 1.472 pazienti affetti da dermatite topica esposti a Dupixent in uno studio di fase II di determinazione della dose o in studi di fase III controllati con placebo, in tutto 67 persone erano di età pari o superiore a 65 anni. Sebbene non siano state osservate differenze nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti più giovani e quelli più anziani, il numero di pazienti con età pari o superiore a 65 anni non è sufficiente per stabilire se gli anziani rispondono in maniera diversa rispetto ai pazienti più giovani. In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo dell'età del paziente sull'esposizione

sistemica a dupilumab. Tuttavia, questa analisi ha considerato solo 61 pazienti con più di 65 anni di età.

Razza

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo della razza sull'esposizione sistemica a dupilumab.

Insufficienza epatica

Trattandosi di un anticorpo monoclonale, non si prevede che dupilumab sia eliminato in modo importante per via epatica. Non è stato condotto alcuno studio per valutare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di dupilumab.

Insufficienza renale

Trattandosi di un anticorpo monoclonale, non si prevede che dupilumab sia eliminato in modo importante per via renale. Non è stato condotto alcuno studio per valutare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di dupilumab. Nell'analisi di farmacocinetica di popolazione non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo della compromissione renale lieve o moderata sull'esposizione sistemica di dupilumab. Sono disponibili dati molto limitati su pazienti con grave compromissione renale.

Peso corporeo

Tutte le concentrazioni di minima di dupilumab erano più basse nei soggetti con un peso corporeo più elevato senza avere però alcun impatto significativo sull'efficacia.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di dupilumab nei bambini non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute (inclusi gli endpoint farmacologici di sicurezza) e in base a studi di tossicità sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo.

Il potenziale mutageno di dupilumab non è stato valutato; tuttavia non si prevede che gli anticorpi monoclonali alterino il DNA o i cromosomi. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con dupilumab. La valutazione delle evidenze disponibili relative all'inibizione di IL-4R α e dei dati tossicologici sugli animali con anticorpi surrogati non suggeriscono un aumento del potenziale di cancerogenicità per dupilumab.

In uno studio di tossicità riproduttiva condotto sulle scimmie utilizzando un anticorpo surrogato specifico per IL-4R α delle scimmie, non sono state osservate anomalie fetali a dosaggi che saturavano la IL-4R α . Uno studio prolungato sullo sviluppo pre- e post-natale non ha rivelato eventi avversi nelle madri o nella loro prole fino a 6 mesi post-parto/post-nascita.

Gli studi sulla fertilità condotti su topi maschi e femmine utilizzando un anticorpo surrogato contro il recettore della IL-4R α non hanno rivelato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-arginina cloridrato
L-istidina
Polisorbato 80

Acetato di sodio
Acido acetico
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Se necessario, le siringhe preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 25°C per un massimo di 14 giorni. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Se la confezione deve essere rimossa in modo permanente dal frigorifero, la data di rimozione deve essere trascritta sulla scatola esterna. Dopo averlo prelevato dal frigorifero, Dupixent deve essere utilizzato entro 14 giorni oppure smaltito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 ml di soluzione in una siringa preriempita di vetro trasparente di tipo 1 siliconata, con o senza proteggi-ago, con un ago presaldato gauge 27 fisso da 12.7 mm (½ pollici), a pareti sottili, in acciaio inossidabile.

Dimensioni della confezione:

- 1 siringa preriempita
- 2 siringhe preriempite
- Confezione multipack da 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite
- Confezione multipack da 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Dupixent in siringa preriempita sono fornite nel foglio illustrativo.

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. Se la soluzione è torbida, presenta cambiamenti di colore o contiene materiale particellare visibile, non deve essere utilizzata.

Dopo aver prelevato la siringa preriempita dal frigorifero, aspettare 45 minuti prima di iniettare Dupixent per permettere al preparato di raggiungere la temperatura ambiente.

Non esporre la siringa preriempita al calore o alla luce solare diretta né agitarla.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Dopo l'uso, collocare la siringa pre-riempita in un contenitore resistente alla perforazione e smaltirla come richiesto dalla normativa locale. Non riciclare il contenitore. Tenere il contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie - 75008 Paris - Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1229/001
EU/1/17/1229/002
EU/1/17/1229/003
EU/1/17/1229/004
EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/007
EU/1/17/1229/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2018

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

AIC n. 045676069/E Dupixent 300 mg - 2 siringhe preriempite con sistema di sicurezza - 2 ml (150 mg/ml)

Classificazione ai fini della fornitura: RNRL (dermatologo)

Classe di rimborsabilità H

Prezzo al pubblico € 2.112,51 - sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali.

