

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Dupixent 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dupilumab 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de utilização única contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia de utilização única contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução (150 mg/ml).

Dupilumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução estéril transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido, isenta de partículas visíveis, com um pH aproximado de 5,9.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dermatite atópica

Adultos e adolescentes

Dupixent é indicado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistémica.

Crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade

Dupixent é indicado para o tratamento de dermatite atópica grave em crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade que são candidatos a terapêutica sistémica.

Asma

Adultos e adolescentes

Dupixent é indicado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou fração exalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada, ver

secção 5.1, que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteroides inalados (ICS) associados a outro medicamento para tratamento de manutenção.

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

Dupixent é indicado em crianças dos 6 aos 11 anos de idade como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou fração exalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada, ver secção 5.1, que são inadequadamente controlados com doses médias a elevadas de corticosteróides inalados (ICS) associados a outro medicamento para tratamento de manutenção.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (CRSwNP)

Dupixent é indicado como terapia complementar com corticosteróides intranasais para o tratamento de adultos com CRSwNP grave, para quem a terapia com corticosteróides sistémicos e/ou cirurgia não fornece controlo adequado da doença.

Prurigo Nodular (PN)

Dupixent é indicado para o tratamento de adultos com prurigo nodular (PN) moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistémica.

Esofagite Eosinofílica (EoE)

Dupixent é indicado para o tratamento da esofagite eosinofílica em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 40 kg, inadequadamente controlados, intolerantes ou não candidatos à terapêutica medicamentosa convencional (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por profissionais de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de condições para os quais o dupilumab está indicado (ver secção 4.1).

Posologia

Dermatite atópica

Adultos

A dose recomendada de dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrados em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

Adolescentes (12 aos 17 anos de idade)

A dose recomendada de dupilumab para doentes adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade está especificada na Tabela 1.

Tabela 1: Dose de dupilumab para administração subcutânea em doentes adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes (em semanas alternadas)
menos de 60 kg	400 mg (duas injeções de 200 mg)	200 mg
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

A dose recomendada de dupilumab para crianças dos 6 aos 11 anos de idade está especificada na Tabela 2.

Tabela 2: Dose de dupilumab para administração subcutânea em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com dermatite atópica

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 15 kg a menos de 60 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguida de 300 mg no Dia 15	300 mg a cada 4 semanas (Q4W)* começando 4 semanas após a dose do Dia 15
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg em semanas alternadas (Q2W)

*a dose pode ser aumentada para 200 mg Q2W em doentes com peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg com base na avaliação do médico.

Crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade

A dose recomendada de dupilumab para crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade está especificada na Tabela 3.

Tabela 3: Dose de dupilumab para administração subcutânea em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 5 kg a menos de 15 kg	200 mg (uma injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas (Q4W)
de 15 kg a menos de 30 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas (Q4W)

Dupilumab pode ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos. Poderão ser utilizados inibidores da calcineurina tópicos, mas devem ser reservados apenas para as áreas problemáticas, tais como a face, o pescoço e as áreas intertriginosas e genitais.

Deve ter-se em consideração a interrupção do tratamento em doentes que não tenham apresentado resposta após 16 semanas de tratamento para a dermatite atópica. Alguns doentes com resposta parcial inicial podem subsequentemente melhorar com a continuação do tratamento além das 16 semanas. Se for necessária a interrupção do tratamento com dupilumab, os doentes podem ser tratados novamente com sucesso.

Asma

Adultos e adolescentes

A dose recomendada de dupilumab para adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) é:

- Em doentes com asma grave e terapêutica oral com corticosteroides ou doentes com asma grave e dermatite atópica comórbida de moderada a grave ou em adultos com rinossinusite crónica com polipose nasal comórbida grave, uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

- Para todos os outros doentes, uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de 200 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

A dose recomendada de dupilumab para doentes pediátricos dos 6 aos 11 anos de idade está especificada na Tabela 4.

Tabela 4: Dose de dupilumab para administração subcutânea em crianças dos 6 aos 11 anos com asma

Peso corporal	Doses iniciais e subsequentes
de 15 kg a menos de 30 kg	300 mg a cada quatro semanas (Q4W)
de 30 kg a menos de 60 kg	200 mg em semanas alternadas (Q2W) ou 300 mg a cada quatro semanas (Q4W)
60 kg ou mais	200 mg em semanas alternadas (Q2W)

Para doentes pediátricos (dos 6 aos 11 anos) com asma e dermatite atópica grave co-mórbida, conforme indicação aprovada, a dose recomendada deve ser seguida na Tabela 2.

Os doentes tratados concomitantemente com corticosteroides orais, podem reduzir a sua dose de esteroides, uma vez que tenha ocorrido uma melhoria clínica com o dupilumab (ver secção 5.1). A redução dos esteroides deve ser realizada gradualmente (ver secção 4.4).

Dupilumab destina-se a tratamento de longo prazo. Deve ser considerada a necessidade de terapia continuada pelo menos numa base anual, conforme determinado pela avaliação médica do nível de controlo da asma do doente.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (CRSwNP)

A dose recomendada de dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 300 mg seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas.

O dupilumab destina-se a tratamento de longo prazo. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não apresentem resposta após 24 semanas de tratamento para a CRSwNP. Alguns doentes com resposta parcial inicial podem melhorar posteriormente com o tratamento continuado além das 24 semanas.

Prurigo Nodular (PN)

A dose recomendada de dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas.

Dupilumab pode ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos.

Estão disponíveis dados de ensaios clínicos para o PN em doentes tratados até 24 semanas. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta após 24 semanas de tratamento para o PN.

Esofagite Eosinofílica (EoE)

A dose recomendada de dupilumab para doentes com idade igual ou superior a 12 anos é de 300 mg administrados semanalmente (QW).

Dupilumab 300 mg QW não foi estudado em doentes com EoE com peso inferior a 40 kg.

Dupilumab destina-se a tratamento a longo prazo. Dupilumab 300 mg QW foi estudado até 52 semanas. A dosagem para além das 52 semanas não foi estudada.

Dose esquecida

Se uma dose semanal for esquecida, administre a dose o mais rápido possível, iniciando um novo esquema com base nesta data.

Se uma dose em semanas alternadas for esquecida, administrar a injeção no prazo de 7 dias a partir da dose esquecida e depois retomar o esquema habitual do doente. Se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, aguardar até à dose seguinte no esquema habitual.

Se uma dose a cada 4 semanas for esquecida, administrar a injeção no prazo de 7 dias a partir da dose esquecida e depois retomar o esquema habitual do doente. Se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, administrar a dose, iniciando um novo esquema com base nesta data.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para os doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Estão disponíveis dados muito limitados sobre doentes com insuficiência renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não estão disponíveis dados sobre doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

Peso corporal

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para o peso corporal em doentes com asma e EoE com idade igual ou superior a 12 anos ou em adultos com dermatite atópica ou CRSwNP, ou PN (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de dupilumab em crianças com dermatite atópica com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. A segurança e eficácia de dupilumab em crianças com peso corporal < 5 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

A segurança e eficácia de dupilumab em crianças com asma grave com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

A segurança e eficácia em crianças com CRSwNP com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

A segurança e eficácia do dupilumab em crianças com PN abaixo dos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

A segurança e eficácia de dupilumab em crianças com EoE abaixo dos 12 anos não foram estabelecidas.

Modo de administração

Via subcutânea

A caneta pré-cheia de dupilumab destina-se a ser utilizada em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos. A seringa pré-cheia de dupilumab destina-se a ser utilizada em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses. A caneta pré-cheia de dupilumab não se destina a ser utilizada em crianças com menos de 2 anos de idade.

Dupilumab é administrado por injeção subcutânea na coxa ou no abdómen, excetuando na área de 5 cm à volta do umbigo. Se for outra pessoa a administrar a injeção, também pode ser utilizada a região superior do braço.

Cada seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia é apenas para utilização única.

Para a dose inicial de 600 mg, administrar duas injeções de 300 mg de Dupixent consecutivamente em locais de injeção diferentes.

Recomenda-se que vá alternando o local de injeção. Dupilumab não deve ser injetado em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha equimoses ou cicatrizes.

Os doentes podem autoinjetar dupilumab ou o prestador de cuidados do doente pode administrar dupilumab, caso o seu profissional de saúde determine que tal é apropriado. Deve ser proporcionada formação adequada aos doentes e/ou aos prestadores de cuidados sobre a preparação e a administração de dupilumab antes de utilizar de acordo com a secção Instruções de utilização no final do folheto informativo. Em crianças com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que dupilumab seja administrado por ou sob supervisão de um adulto. Em crianças com idade entre 6 meses e menos de 12 anos, dupilumab deve ser administrado por um prestador de cuidados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Exacerbações agudas da asma

Dupilumab não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas. Dupilumab não deve ser usado para tratar broncospasmo agudo ou estado de mal asmático.

Corticosteroides

Os corticosteroides sistêmicos, tópicos ou inalados não devem ser descontinuados abruptamente após o início da terapêutica com dupilumab. Reduções na dose de corticosteroides, se apropriado, devem ser graduais e realizadas sob a supervisão direta de um médico. A redução na dose de corticosteroide pode estar associada a sintomas de abstinência sistêmica e/ou desmascarar condições previamente suprimidas pela terapêutica sistêmica de corticosteroides.

Os biomarcadores da inflamação tipo 2 podem ser suprimidos pelo uso sistêmico de corticosteroides. Isto deve ser tomado em consideração para determinar o estado tipo 2 em doentes a tomar corticosteroides orais (ver secção 5.1).

Hipersensibilidade

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade sistêmica (imediate ou retardada), a administração de dupilumab deve ser descontinuada imediatamente e deve ser iniciada uma terapêutica adequada. Foram comunicados casos de reação anafilática, angioedema e doença do soro/reações do tipo doença do soro. As reações anafiláticas e o angioedema ocorreram entre alguns minutos até sete dias após a injeção do dupilumab (ver secção 4.8).

Condições eosinofílicas

Foram notificados com dupilumab casos de pneumonia eosinofílica e de vasculite consistentes com granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEP) em doentes adultos que participaram no programa de desenvolvimento da asma. Foram notificados casos de vasculite consistentes com GEP com dupilumab e placebo em doentes adultos com asma comórbida no programa de desenvolvimento de CRSwNP. Os médicos devem estar alerta para erupção vasculítica, agravamento dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia nos doentes com eosinofilia. Doentes em tratamento da asma podem apresentar eosinofilia sistêmica grave, apresentando por vezes características clínicas de pneumonia eosinofílica ou vasculite consistente com granulomatose eosinofílica com poliangéite, condições frequentemente tratadas com corticoterapia sistêmica. Esses eventos geralmente, mas nem sempre, podem estar associados à redução da terapêutica com corticosteroide oral.

Infeção helmíntica

Os doentes com infeções helmínticas conhecidas foram excluídos de participar em estudos clínicos. O dupilumab pode influenciar a resposta imune contra as infeções helmínticas ao inibir a sinalização IL-4/IL-13. Os doentes com infeções helmínticas preexistentes devem ser tratados antes de iniciarem o dupilumab. Se os doentes contraírem a infeção enquanto estão a receber tratamento com dupilumab e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, o tratamento com dupilumab deve ser descontinuado até resolução da infeção. Foram notificados casos de enterobíase em crianças dos 6 aos 11 anos que participaram no programa de desenvolvimento de asma pediátrica (ver secção 4.8).

Acontecimentos relacionados com conjuntivite e queratite

Foram notificados acontecimentos relacionados com conjuntivite e queratite com dupilumab, predominantemente em doentes com dermatite atópica. Alguns doentes notificaram distúrbios visuais (ex. visão turva) associados com conjuntivite ou queratite (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a notificar o início de novos sintomas oculares ou o agravamento dos mesmos ao seu profissional de saúde. Os doentes tratados com dupilumab que desenvolvam conjuntivite que não se resolve após tratamento padrão ou sinais e sintomas sugestivos de queratite devem ser submetidos a exame oftalmológico, conforme apropriado (ver secção 4.8).

Doentes com asma comórbida

Os doentes com dupilumab que também têm asma comórbida não devem ajustar ou parar os tratamentos para a asma sem consultar os respetivos médicos. Os doentes com asma comórbida devem ser cuidadosamente monitorizados após a descontinuação de dupilumab.

Vacinação

A administração concomitante de vacinas vivas e vivas atenuadas com dupilumab deve ser evitada, uma vez que a segurança e eficácia clínicas não foram estabelecidas. Antes do tratamento com dupilumab, recomenda-se que os doentes sejam atualizados com imunizações vivas e vivas atenuadas, de acordo com as atuais orientações de imunização. Não estão disponíveis dados clínicos para suportar orientações mais específicas para a administração de vacinas vivas ou vivas atenuadas em doentes tratados com dupilumab. Foi avaliada a resposta imunitária à vacina Tdap e à vacina meningocócica polissacarídica (ver secção 4.5).

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 300 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As respostas imunes à vacinação foram avaliadas num estudo em que doentes com dermatite atópica foram tratados uma vez por semana, durante 16 semanas, com 300 mg de dupilumab. Após 12 semanas de administração de dupilumab os doentes foram vacinados com uma vacina Tdap (dependente dos linfócitos T) e uma vacina meningocócica polissacárida (independente dos linfócitos T) e as respostas imunes foram avaliadas 4 semanas mais tarde. As respostas de anticorpos com a vacina do tétano e a vacina meningocócica polissacárida foram semelhantes nos doentes tratados com dupilumab e nos doentes tratados com placebo. Não foram observadas interações adversas entre as duas vacinas não-vivas e dupilumab no estudo.

Por conseguinte, os doentes a receber dupilumab podem receber vacinações concomitantes com vacinas inativas ou não-vivas. Para informação sobre vacinas vivas ver secção 4.4.

Num estudo clínico de doentes com dermatite atópica, os efeitos de dupilumab na farmacocinética (FC) de substratos do CYP foram avaliados. Os dados coligidos deste estudo não indicaram efeitos clinicamente relevantes do dupilumab na atividade das enzimas CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2C9.

Não é esperado um efeito de dupilumab na farmacocinética de medicamentos co-administrados. Com base na análise populacional, os medicamentos mais comuns administrados não tiveram efeito sobre a farmacocinética do dupilumab nos doentes com asma moderada a grave.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de dupilumab em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Dupilumab só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se dupilumab é excretado no leite humano ou se é absorvido sistemicamente após a ingestão. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com dupilumab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos em animais não demonstraram compromisso da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de dupilumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes na dermatite atópica, asma e CRSwNP são reações no local de injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço), conjuntivite, conjuntivite alérgica, artralgia, herpes oral, e eosinofilia. Uma reação adversa adicional de equimose no local de injeção foi notificada em EoE. Foram notificados casos raros de reações de doença do soro, reações do tipo doença do soro, reação anafilática, e queratite ulcerosa (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

Os dados de segurança do dupilumab apresentados na Tabela 5 foram obtidos principalmente a partir de 12 ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo, incluindo dermatite atópica, asma e doentes com CRSwNP. Estes estudos envolveram 4.206 doentes que receberam dupilumab e 2.326 doentes que receberam placebo durante o período controlado e são representativos do perfil geral de segurança do dupilumab.

Listadas na Tabela 5 estão as reações adversas observadas em estudos clínicos e/ou após o início da comercialização, apresentadas por classe de sistema de órgãos e frequência, utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5 Lista de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
<i>Infeções e infestações</i>	Frequentes	Conjuntivite* Herpes oral*
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Frequentes	Eosinofilia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Pouco frequentes Raros	Angioedema# Reação anafilática Reação da doença do soro Reação do tipo doença do soro
<i>Afeções oculares</i>	Frequentes Pouco frequentes Raros	Conjuntivite alérgica* Queratite*# Blefarite*† Prurido ocular *† Olho seco*† Queratite ulcerativa*†#
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Pouco frequentes	Erupção cutânea facial#
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Frequentes	Artralgia#
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Frequentes	Reações no local de injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor, inchaço e contusão)

*afeções oculares e herpes oral ocorreram predominantemente em estudos de dermatite atópica.

†a frequência de prurido ocular, blefarite e olho seco era frequente e da queratite ulcerativa era pouco frequente em estudos de dermatite atópica.

#notificada pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Foram comunicados casos de reação anafilática, angioedema e de doença do soro/reações do tipo doença do soro após a administração de dupilumab (ver secção 4.4).

Acontecimentos relacionados com conjuntivite e queratite

Conjuntivite e queratite ocorreram mais frequentemente em doentes com dermatite atópica que receberam dupilumab, comparado com placebo em estudos de dermatite atópica. A maioria dos doentes com conjuntivite ou queratite recuperou ou estava a recuperar durante o período de tratamento. No estudo de dermatite atópica a longo prazo OLE (AD-1225) aos cinco anos, as respetivas taxas de conjuntivite e queratite permaneceram semelhantes às do grupo tratado com dupilumab nos estudos de dermatite atópica controlados com placebo. Nos doentes com asma, a frequência de conjuntivite e queratite foi baixa e semelhante entre o dupilumab e o placebo. Nos doentes com CRSwNP e PN, a frequência de conjuntivite foi superior no dupilumab do que no placebo, embora menor do que a observada nos doentes com dermatite atópica. Não existiram casos de queratite notificados nos programas de desenvolvimento de CRSwNP ou PN. Entre os doentes com EoE, a frequência de conjuntivite foi baixa e semelhante entre os grupos dupilumab

e placebo. Não houve casos de queratite no programa de desenvolvimento da EoE (ver secção 4.4).

Eczema herpético

Foi comunicado eczema herpético em < 1% dos grupos de dupilumab e em < 1% do grupo de placebo nos estudos de monoterapia, em adultos, com dermatite atópica de 16 semanas. No estudo, em adultos, de dupilumab + CST de 52 semanas, foi comunicado eczema herpético em 0,2% do grupo de dupilumab + CST e em 1,9% do grupo de placebo + CST. As taxas permaneceram estáveis no estudo a longo prazo OLE (AD-1225) aos cinco anos.

Eosinofilia

Os doentes tratados com dupilumab tiveram um aumento médio inicial maior do que o valor basal na contagem de eosinófilos em comparação com os doentes tratados com placebo nas indicações de dermatite atópica, asma e CRSwNP. A contagem de eosinófilos diminuiu para perto dos níveis basais durante o tratamento do estudo e voltou aos valores basais durante o estudo de extensão aberto de segurança da asma (TRAVERSE). Os níveis médios de eosinófilos sanguíneos diminuíram abaixo dos níveis basais, na semana 20, e mantiveram-se, até aos 5 anos, no estudo a longo prazo OLE (AD-1225). Em comparação com o placebo, não se observou qualquer aumento na contagem média dos eosinófilos no sangue, no PN (PRIME e PRIME2). As contagens médias e medianas de eosinófilos no sangue diminuíram para perto da linha de base ou permaneceram abaixo dos níveis da linha de base na EoE (TREET Partes A e B) durante o tratamento do estudo.

Foi notificado tratamento emergente para eosinofilia ($\geq 5,000$ células/mcL) em <3% dos doentes tratados com dupilumab e < 0,5% nos doentes tratados com placebo (estudos SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST e VOYAGE; SINUS-24 e SINUS-52, PRIME, e PRIME2, TREET Partes A e B).

A eosinofilia emergente do tratamento (≥ 5000 células/mcL) foi notificada em 8,4% dos doentes tratados com dupilumab e em 0% nos doentes tratados com placebo, no estudo AD-1539, com a contagem mediana de eosinófilos a diminuir abaixo da linha de base no final do período de tratamento.

Infeções

Nos estudos clínicos, em adultos, de dermatite atópica em monoterapia de 16 semanas, foram comunicadas infeções graves em 1,0 % dos doentes tratados com placebo e em 0,5 % dos doentes tratados com dupilumab. No estudo CHRONOS, em adultos, de dermatite atópica de 52 semanas, foram notificadas infeções graves em 0,6 % dos doentes tratados com placebo e em 0,2 % dos doentes tratados com dupilumab. As taxas de infeções graves permaneceram estáveis até aos 5 anos no estudo a longo prazo OLE (AD-1225).

Não se observou aumento na incidência geral de infeções com dupilumab em comparação com placebo no grupo de segurança dos estudos clínicos de asma. No grupo de segurança de 24 semanas, foram notificadas infeções graves em 1,0% dos doentes tratados com dupilumab e em 1,1% dos doentes tratados com placebo. No estudo QUEST de 52 semanas, foram notificadas infeções graves em 1,3% dos doentes tratados com dupilumab e em 1,4% dos doentes tratados com placebo.

Não se observou aumento na incidência geral de infeções com dupilumab em comparação com placebo no grupo de segurança dos estudos clínicos de CRSwNP. No estudo SINUS-52 de 52 semanas, foram notificadas infeções graves em 1,3 % dos doentes tratados com dupilumab e em 1,3 % dos doentes tratados com placebo.

Não se observou qualquer aumento na incidência global de infeções com dupilumab, em comparação com o placebo, na população de segurança para ensaios clínicos de PN. Na população

de segurança, foram notificadas infeções graves em 1,3% dos doentes tratados com dupilumab e 1,3% dos doentes tratados com placebo.

A incidência geral de infeções foi numericamente maior com dupilumab (32,0%) em comparação com placebo (24,8%) no grupo de segurança para estudos EoE TREET (Partes A e B). No pool de segurança de 24 semanas, foram notificadas infeções graves em 0,5% dos doentes tratados com dupilumab e 0% nos doentes tratados com placebo.

Imunogenicidade

Como todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade com dupilumab.

As respostas de Anticorpos Anti-fármacos (AAF) não foram, de forma geral, associadas a um impacto na exposição, na segurança ou na eficácia de dupilumab.

Aproximadamente 5% dos doentes com dermatite atópica, asma ou CRSwNP que receberam dupilumab 300 mg Q2W durante 52 semanas desenvolveram AAF ao dupilumab; aproximadamente 2% exibiram respostas persistentes de AAF e aproximadamente 2% apresentaram anticorpos neutralizantes. Foram observados resultados semelhantes em doentes adultos com PN que receberam dupilumab 300 mg em semanas alternadas durante 24 semanas, doentes pediátricos (dos 6 meses aos 11 anos de idade) com dermatite atópica que receberam dupilumab 200 mg Q2W, 200 mg Q4W, ou 300 mg Q4W durante 16 semanas e doentes (dos 6 aos 11 anos de idade) com asma que receberam dupilumab 100 mg Q2W ou 200 mg Q2W durante 52 semanas. Foram observadas respostas de AAF semelhantes em doentes adultos com dermatite atópica tratados com dupilumab até aos 5 anos no estudo a longo prazo OLE (AD-1225).

Aproximadamente 16% dos doentes adolescentes com dermatite atópica que receberam dupilumab 300 mg ou 200 mg Q2W durante 16 semanas desenvolveram anticorpos ao dupilumab; aproximadamente 3% exibiram respostas persistentes de AAF e aproximadamente 5% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 9% dos doentes com asma que receberam dupilumab 200 mg Q2W durante 52 semanas desenvolveram anticorpos ao dupilumab; aproximadamente 4% exibiram respostas persistentes de AAF e aproximadamente 4% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 1% dos doentes com EoE que receberam dupilumab 300 mg QW ou 300 mg Q2W por 24 semanas desenvolveram anticorpos para dupilumab; 0% exibiram respostas persistentes de AAF e aproximadamente 0,5% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Independentemente da idade ou população, até 4 % dos doentes nos grupos placebo foram positivos para anticorpos ao dupilumab; aproximadamente 2 % apresentaram resposta persistente de AAF e aproximadamente 1% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Menos de 1 % dos doentes que receberam dupilumab em regimes posológicos aprovados apresentaram respostas de AAF com titulação elevada associadas a exposição e eficácia reduzidas. Além disso, houve um doente com doença do soro e um com reação do tipo doença do soro (<0,1 %) associadas a titulações elevadas de AAF (ver secção 4.4).

População pediátrica

Dermatite atópica

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade)

A segurança do dupilumab foi avaliada num estudo de 250 doentes dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave (AD-1526). O perfil de segurança do dupilumab nestes doentes, que foram acompanhados até à semana 16, foi semelhante ao perfil de segurança dos estudos em adultos com dermatite atópica.

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

A segurança do dupilumab foi avaliada num estudo com 367 doentes, dos 6 aos 11 anos de idade, com dermatite atópica grave (AD-1652). O perfil de segurança do dupilumab utilizado concomitantemente com CST nestes doentes, até à semana 16, foi semelhante ao perfil de segurança nos estudos em adultos e adolescentes com dermatite atópica.

Crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade

A segurança do dupilumab utilizado concomitantemente com CST foi avaliada num estudo de 161 doentes, dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave, que incluiu um subgrupo de 124 doentes com dermatite atópica grave (AD-1539). O perfil de segurança do dupilumab utilizado concomitantemente com CST nestes doentes, até à semana 16, foi semelhante ao perfil de segurança nos estudos em adultos e em doentes pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade com dermatite atópica.

Dermatite Atópica das Mãos e Pés

A segurança do dupilumab foi avaliada em 27 doentes pediátricos dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave nas mãos e nos pés (AD-1924). O perfil de segurança do dupilumab nestes doentes até à Semana 16 foi consistente com o perfil de segurança de estudos em doentes adultos e pediátricos com 6 meses de idade ou mais com DA moderada a grave.

Asma

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade)

Um total de 107 adolescentes dos 12 aos 17 anos com asma foram incluídos no estudo QUEST de 52 semanas. O perfil de segurança observado foi semelhante ao observado em adultos.

Foi avaliada a segurança a longo prazo de dupilumab em 89 doentes adolescentes que foram inscritos num estudo de extensão aberto na asma moderada a grave (TRAVERSE). Neste estudo, os doentes foram acompanhados durante 96 semanas. O perfil de segurança de dupilumab no TRAVERSE foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos principais da asma até às 52 semanas de tratamento.

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

Em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com asma moderada a grave (VOYAGE), a reação adversa adicional de enterobíase foi notificada em 1,8% (5 doentes) nos grupos dupilumab e nenhuma no grupo placebo. Todos os casos de enterobíase foram ligeiros a moderados e os doentes recuperaram com tratamento anti-helmintico sem descontinuação do tratamento com dupilumab.

Em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com asma moderada a grave, foi notificada eosinofilia (eosinófilos sanguíneos ≥ 3.000 células/ μ l ou considerados pelo investigador como um acontecimento adverso) em 6,6% dos grupos dupilumab e 0,7% no grupo placebo. A maioria dos casos de eosinofilia foram ligeiros a moderados e não associados a sintomas clínicos. Estes casos foram transitórios, diminuíram ao longo do tempo e não levaram à descontinuação do tratamento com dupilumab.

A segurança a longo prazo de dupilumab foi avaliada num estudo de extensão aberto (EXCURSION) em crianças de 6 a 11 anos de idade com asma moderada a grave que participaram anteriormente no VOYAGE. Entre os 365 doentes que participaram no EXCURSION, 350 completaram 52 semanas de tratamento e 228 doentes completaram um tratamento cumulativo com duração de 104 semanas (VOYAGE e EXCURSION). O perfil de segurança a longo prazo de dupilumab no EXCURSION foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo pivotal da asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamento.

EoE

Um total de 99 adolescentes entre os 12 e 17 anos com EoE foram incluídos nos estudos TREET (Partes A e B). O perfil de segurança observado foi semelhante ao observado em adultos.

Segurança a longo prazo

Dermatite atópica

O perfil de segurança de dupilumab + TCS (CHRONOS) em doentes adultos com dermatite atópica até à semana 52 foi consistente com o perfil de segurança observado na semana 16. A segurança a longo prazo de dupilumab foi avaliada num estudo de extensão aberto em doentes dos 6 meses aos 17 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave (AD-1434). O perfil de segurança de dupilumab em doentes acompanhados até à semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16 nos estudos AD-1526, AD-1652, e AD-1539. O perfil de segurança a longo prazo de dupilumab observado em crianças e adolescentes foi consistente com o observado em adultos com dermatite atópica.

Num estudo de fase 3, multicêntrico, de extensão aberta (OLE) (AD-1225), foi avaliada a segurança a longo prazo de doses repetidas de dupilumab em 2.677 adultos com DA moderada a grave expostos a uma dose semanal de 300 mg (99,7%), incluindo 179 que completaram, pelo menos, 260 semanas do estudo. O perfil de segurança a longo prazo observado neste estudo, até aos 5 anos, foi em geral consistente com o perfil de segurança de dupilumab observado em estudos controlados.

Asma

O perfil de segurança do dupilumab no estudo de segurança a longo prazo de 96 semanas (TRAVERSE) foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos principais da asma até 52 semanas de tratamento.

O perfil de segurança de dupilumab em crianças com asma dos 6 a 11 anos de idade que participaram no estudo de segurança a longo prazo de 52 semanas (EXCURSION) foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo pivotal da asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamento.

CRSwNP

O perfil de segurança de dupilumab em adultos com CRSwNP até à semana 52 foi consistente com o perfil de segurança observado na semana 24.

Esofagite eosinofílica

O perfil de segurança de dupilumab até à semana 52 foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado na semana 24.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para a sobredosagem de dupilumab. No caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e instituir imediatamente um tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras preparações dermatológicas, agentes da dermatite, exceto corticosteroides. Código ATC: D11AH05

Mecanismo de ação

Dupilumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante do tipo IgG4 que inibe a sinalização da interleucina-4 e da interleucina-13. Dupilumab inibe a sinalização da IL-4 através do recetor de Tipo I (IL-4R α / γ c) e a sinalização da IL-4 e da IL-13 através do recetor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). A IL-4 e a IL-13 são os principais impulsionadores da doença inflamatória de tipo 2 humana, tais como a dermatite atópica, asma, CRSwNP, PN e EoE. O bloqueio da via IL-4/IL-13 com dupilumab em doentes diminui muitos dos mediadores da inflamação tipo 2.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos na dermatite atópica, o tratamento com dupilumab foi associado a decréscimos das concentrações, em relação ao início do estudo, de biomarcadores da imunidade de tipo 2, tais como a quimiocina reguladora da atividade do timo (TARC/CCL17), a IgE total sérica e IgE alérgico-específica sérica. Foi observada uma redução da lactato desidrogenase (LDH), um biomarcador associado à intensidade e atividade da doença da DA, com o tratamento com dupilumab em adultos e adolescentes com dermatite atópica.

Em doentes adultos e adolescentes com asma, o tratamento com dupilumab em relação ao placebo, diminuiu marcadamente a FeNO e as concentrações circulantes de eotaxina-3, IgE total, IgE específica para alérgeno, TARC e periostina, os biomarcadores tipo 2 avaliados em ensaios clínicos. Estas reduções nos biomarcadores inflamatórios do tipo 2 foram comparáveis nos regimes de 200 mg Q2W e 300 mg Q2W. Em doentes pediátricos (dos 6 aos 11 anos de idade) com asma, o tratamento com dupilumab em relação ao placebo diminuiu marcadamente a FeNO e as concentrações circulantes de IgE total, IgE específica para alérgeno, e TARC, os biomarcadores tipo 2 avaliados em ensaios clínicos. Esses marcadores estavam próximos da máxima supressão após 2 semanas de tratamento, exceto para a IgE, que diminuiu mais lentamente. Estes efeitos foram mantidos durante todo o tratamento.

Eficácia e segurança clínica na dermatite atópica

Adultos com dermatite atópica

A eficácia e a segurança de dupilumab em monoterapia e com corticosteroides tópicos concomitantes foram avaliadas em três estudos pivotal, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo (SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS) em 2119 doentes com idade igual ou superior a 18 anos com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida por uma pontuação ≥ 3 na escala *Investigator's Global Assessment* (IGA), uma pontuação ≥ 16 na escala

Eczema Area and Severity Index (EASI) e um envolvimento mínimo da área de superfície corporal (ASC) de $\geq 10\%$. Os doentes elegíveis incluídos nos três estudos tinham tido respostas inadequadas anteriores a medicação tópica.

Nos três estudos os doentes receberam injeções subcutâneas (SC) de dupilumab administradas sob a forma de 1) uma dose inicial de 600 mg de dupilumab (duas injeções de 300 mg) no Dia 1, seguida por 300 mg a cada duas semanas (Q2W); ou 2) uma dose inicial de 600 mg de dupilumab no Dia 1, seguida por 300 mg uma vez por semana (QW); ou 3) placebo correspondente. Caso fosse necessário controlar sintomas intoleráveis de dermatite atópica, era permitido aos doentes receberem tratamento de resgate (que incluía esteroides tópicos de potência mais elevada ou imunossuppressores sistémicos), segundo o critério do investigador. Os doentes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores.

Objetivos

Nos três estudos principais, os objetivos coprimários eram a proporção de doentes com IGA 0 ou 1 (“pele limpa” ou “quase limpa”) com uma redução de ≥ 2 pontos numa escala IGA de 0 a 4 e a proporção de doentes com melhoria de, pelo menos, 75% na EASI (EASI-75). Os objetivos secundários principais e outros objetivos secundários clinicamente relevantes são apresentados na Tabela 5.

Características no início do estudo

Nos estudos de monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2), em todos os grupos de tratamento, a média da idade era de 38,3 anos, o peso médio era de 76,9 kg, 42,1% eram do sexo feminino, 68,1 % eram caucasianos, 21,8 % eram asiáticos e 6,8% eram negros. Nestes estudos, 51,6 % dos doentes tinham uma pontuação IGA de 3 (DA moderada) no início do estudo, 48,3 % dos doentes tinham uma pontuação IGA de 4 (DA grave) no início do estudo e 32,4 % dos doentes tinham recebido anteriormente imunossuppressores sistémicos. No início do estudo, a pontuação EASI média era de 33,0, a *Numerical Rating Scale* (NRS) do prurido média semanal era de 7,4, a pontuação POEM média era de 20,5, a pontuação DLQI média era de 15,0 e a pontuação HADS total média era de 13,3.

No estudo com CST concomitantes (CHRONOS), em todos os grupos de tratamento, a média da idade era de 37,1 anos, o peso médio era de 74,5 kg, 39,7% eram do sexo feminino, 66,2% eram caucasianos, 27,2 % eram asiáticos e 4,6% eram negros. Neste estudo, 53,1 % dos doentes tinham uma pontuação IGA de 3 no início do estudo, 46,9 % dos doentes tinham uma pontuação IGA de 4 no início do estudo e 33,6% dos doentes tinham recebido anteriormente imunossuppressores sistémicos. No início do estudo, a pontuação EASI média era de 32,5, a NRS do prurido média semanal era de 7,3, a pontuação POEM média era de 20,1, a pontuação DLQI média era de 14,5 e a pontuação HADS total média era de 12,7.

Resposta clínica

Estudos de monoterapia de 16 semanas (SOLO 1 e SOLO 2) e estudo com CST concomitantes de 52 semanas (CHRONOS)

No SOLO 1, SOLO 2, e CHRONOS entre o início do estudo e a semana 16, uma proporção significativamente superior de doentes aleatorizados para dupilumab alcançou uma resposta IGA de 0 ou 1, EASI-75 e/ou uma melhoria ≥ 4 pontos na NRS do prurido (objetivo secundário principal) comparado com o placebo (ver Tabela 6).

Uma proporção significativamente superior de doentes aleatorizados para dupilumab ou para dupilumab + CST alcançou uma melhoria rápida na NRS do prurido comparado com o placebo ou com o placebo + CST (definida como uma melhoria ≥ 4 pontos logo na semana 2; $p < 0,01$ e $p < 0,05$, respetivamente).

Foi observado um efeito persistente do tratamento com dupilumab no estudo CHRONOS até à semana 52 (ver Tabela 6).

Os resultados da eficácia para os objetivos co-primários, secundários principais e outros objetivos secundários clinicamente relevantes, para os três estudos, são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados da eficácia da monoterapia com dupilumab na semana 16 (CAC) e com CST concomitantes^a na semana 16 e na semana 52

	SOLO 1 Semana 16 (CAC) ^b		SOLO 2 Semana 16 (CAC) ^b		CHRONOS Semana 16 (CAC) ^h		CHRONOS Semana 52 (CAC Semana 52) ^h	
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo + CST	Dupilumab 300 mg Q2W + CST	Placebo + CST	Dupilumab 300 mg Q2W + CST
Doentes aleatorizados	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 ou 1 ^c , % de respondedores ^d	10.3 %	37.9 % ^g	8.5 %	36.1 % ^g	12.4 %	38.7 % ^g	12.5 %	36.0 % ^g
EASI-50, % de respondedores ^d	24.6 %	68.8 % ^g	22.0 %	65.2 % ^g	37.5 %	80.2 % ^g	29.9 %	78.7 % ^g
EASI-75, % de respondedores ^d	14.7 %	51.3 % ^g	11.9 %	44.2 % ^g	23.2 %	68.9 % ^g	21.6 %	65.2 % ^g
EASI-90, % de respondedores ^d	7.6 %	35.7 % ^g	7.2 %	30.0 % ^g	11.1 %	39.6 % ^g	15.5 %	50.6 % ^g
NRS do prurido, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-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 do prurido (melhoria ≥ 4 pontos), % de respondedores ^{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)

MQ = mínimos quadrados; EP= erro padrão

^a Todos os doentes estavam a fazer terapêutica de base com corticosteroides tópicos e era permitido aos doentes utilizarem inibidores da calcineurina tópicos.

^b O conjunto de análise completo (CAC) inclui todos os doentes aleatorizados.

^c Respondedor foi definido como sendo um doente com IGA 0 ou 1 (“pele limpa” ou “quase limpa”) com uma redução ≥ 2 pontos numa escala IGA de 0 a 4.

^d Os doentes que receberam tratamento de resgate ou com dados em falta foram considerados não respondedores.

^e Número de doentes com NRS do prurido no início do estudo ≥ 4 como denominador.

^f Uma proporção significativamente superior de doentes a receber dupilumab teve uma melhoria na NRS do prurido ≥ 4 pontos comparado com o placebo na semana 2 (p < 0,01).

^g valor $p < 0,0001^h$ O conjunto de análise completo (CAC) da semana 52 inclui todos os doentes aleatorizados, pelo menos, um ano antes da data de *cutoff* da análise principal.

ⁱ valor p nominal = 0,0005

^j valor p nominal $< 0,0001$

No SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS foram observados resultados semelhantes em doentes que receberam Dupilumab 300 mg QW.

A Figura 1a e a Figura 1b mostram a alteração percentual média desde o início do estudo na EASI e a alteração percentual média desde o início do estudo na NRS, respetivamente, até à semana 16, no SOLO 1 e SOLO 2.

A Figura 2a e a Figura 2b mostram a alteração percentual média desde o início do estudo na EASI e a alteração percentual média desde o início do estudo na NRS, respetivamente, até à semana 52, no CHRONOS.

Figura 1: Alteração percentual média desde o início do estudo na EASI (Figura 1a) e na NRS (Figura 1b) no SOLO 1^a e no SOLO 2^a (CAC)^b

Figura 1a. SOLO 1 e SOLO 2 EASI

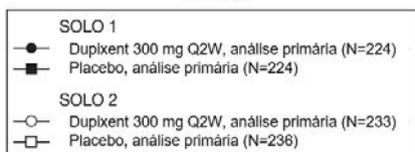
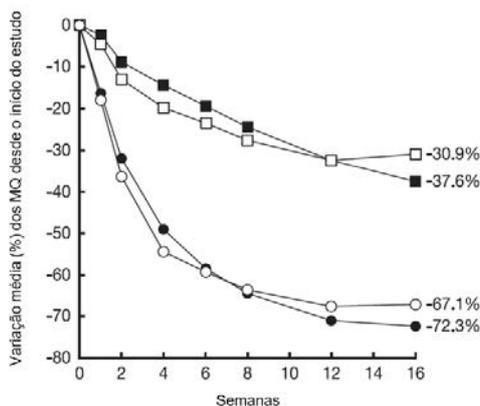
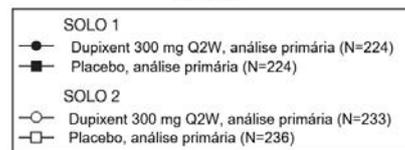
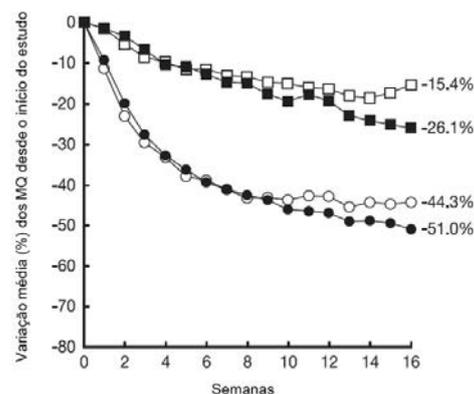


Figura 1b. SOLO 1 e SOLO 2 NRS

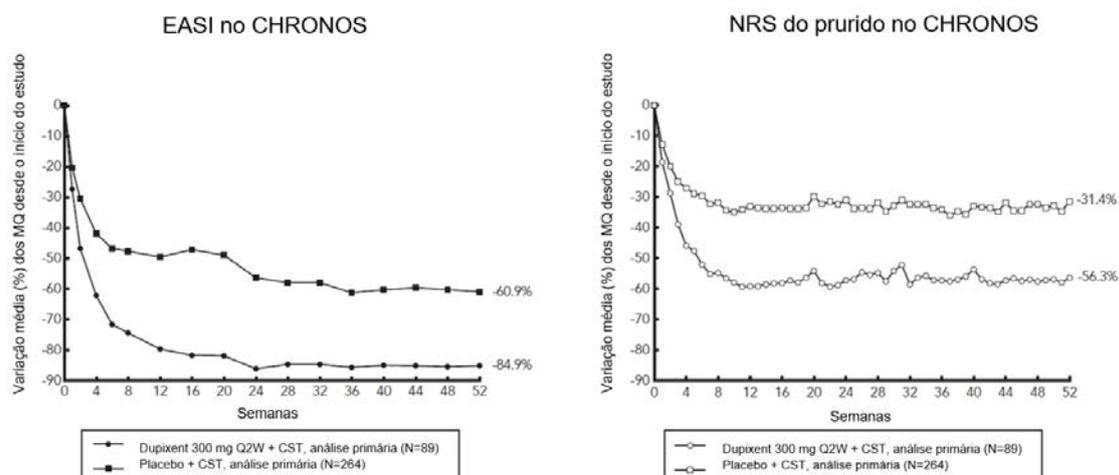


MQ = mínimos quadrados

^a Nas análises primárias principais dos objetivos da eficácia, os doentes que receberam tratamento de resgate ou com dados em falta foram considerados não respondedores.

^b O conjunto de análise completo (CAC) inclui todos os doentes aleatorizados.

Figura 2: Alteração percentual média desde o início do estudo na EASI e na NRS do prurido no CHRONOS^a (CAC semana 52)^b



MQ = mínimos quadrados

^a Nas análises primárias dos objetivos da eficácia, os doentes que receberam tratamento de resgate ou com dados em falta foram considerados não respondedores.

^b O CAC da semana 52 inclui todos os doentes aleatorizados, pelo menos, um ano antes da data de *cutoff* da análise primária.

Os efeitos do tratamento em subgrupos (peso, idade, sexo, raça e tratamento de base, incluindo imunossuppressores) SOLO 1, SOLO 2 e no CHRONOS foram consistentes com os resultados da população global do estudo dentro de cada um destes estudos.

Resposta clínica em doentes não controlados adequadamente com, intolerantes a, ou para quem o tratamento com ciclosporina era desaconselhável (estudo CAFE)

O estudo CAFE avaliou a eficácia de dupilumab comparado com placebo durante um período de tratamento de 16 semanas, administrado com CST concomitantes, em doentes adultos com DA que não estavam controlados adequadamente com, ou eram intolerantes a ciclosporina oral, ou quando este tratamento era contraindicado ou clinicamente desaconselhável nesse momento.

Foi incluído um total de 325 doentes, dos quais 210 doentes tinham sido anteriormente expostos à ciclosporina e 115 doentes nunca tinham sido expostos à ciclosporina porque o tratamento com ciclosporina era clinicamente desaconselhável. A média da idade era de 38,4 anos, 38,8% eram do sexo feminino e, no início do estudo, a pontuação EASI média era de 33,1, a ASC média era de 55,7, a NRS do prurido média semanal era de 6,4, e a pontuação DLQI média era de 13,8.

O objetivo primário (proporção de doentes com EASI-75) e os objetivos secundários para o estudo CAFE de 16 semanas estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados dos objetivos primários e secundário estudo CAFE

	Placebo + CST	Dupilumab 300 mg Q2W + CST	Dupilumab 300 mg QW + CST
<i>Doentes aleatorizados</i>	108	107	110
EASI-75, % de respondedores	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)

NRS do prurido, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, alteração média dos MQ desde o início do estudo (EP)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(todos os valores de $p < 0,0001$, estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade.)

No subgrupo de doentes que se assemelhava à população do estudo CAFE dentro do estudo CHRONOS de 52 semanas, 69,6% dos doentes tratados com dupilumab 300 mg Q2W alcançaram EASI-75 vs 18,0% dos doentes tratados com placebo na semana 16, e 52,4% dos doentes tratados com Dupilumab 300 mg Q2W vs 18,6% dos doentes tratados com placebo na semana 52. Neste subgrupo, a alteração percentual na NRS do prurido desde o início do estudo foi de -51,4% vs -30,2% na semana 16 e de -54,8% vs -30,9% na semana 52, para os grupos de dupilumab 300 mg Q2W e placebo, respetivamente.

Manutenção e durabilidade da resposta (estudo SOLO CONTINUE)

Para avaliar a manutenção e a durabilidade da resposta, os participantes tratados com dupilumab durante 16 semanas nos estudos SOLO 1 e SOLO 2, que alcançaram IGA de 0 ou 1 ou EASI-75 foram realaetorizados para o estudo SOLO CONTINUE para um tratamento adicional de 36 semanas com dupilumab ou placebo, resultando num tratamento do estudo cumulativo de 52 semanas. Os objetivos foram avaliados nas semanas 51 ou 52.

Os objetivos de avaliação co-primários foram a diferença entre o início do estudo (semana 0) e a semana 36 na variação percentual no EASI do início dos estudos SOLO 1 e SOLO 2 e a percentagem de doentes com EASI-75 na semana 36 em doentes com EASI-75 no início do estudo.

Os doentes que continuaram com o mesmo esquema de dose recebido nos estudos SOLO 1 e SOLO 2 (300 mg Q2W ou 300 mg QW) evidenciaram o efeito ótimo na manutenção da resposta clínica, enquanto a eficácia dos outros regimes de dose diminuiu de forma dependente da dose.

Os objetivos primários e secundários para o estudo SOLO CONTINUE de 52 semanas estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados dos objetivos primários e secundários no estudo SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	Q8W N=84	Q4W N=86	Q2W/QW N=169
Objetivos Co-primários				
Alteração média dos MQ (EP) entre o início do estudo e a semana 36 na variação percentual na pontuação EASI do início do estudo parental	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Percentagem de doentes com EASI-75 na semana 36 para doentes com EASI-75 no início do estudo, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Objetivos Secundários Principais				
Percentagem de doentes cuja resposta de IGA na semana 36 foi mantida dentro de um ponto do início do estudo no subgrupo de doentes com IGA (0.1) no início do estudo n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Percentagem de doentes com IGA (0.1) na semana 36 no subconjunto de doentes com IGA (0.1) no início do estudo, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Percentagem de doentes cujos picos de prurido NRS aumentaram ≥ 3 pontos do início do estudo até à semana 35 no subgrupo de doentes com picos de prurido NRS ≤ 7 no início do estudo, 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 \leq 0,0001 (todos estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade.)

No SOLO CONTINUE observou-se uma tendência emergente do tratamento para aumento da positividade ADA com intervalos de dosagem aumentados. ADA emergente do tratamento: QW: 1,2 %; Q2W: 4,3 %; Q4W: 6,0 %; Q8W: 11,7 %. Respostas ADA com duração superior a 12 semanas: QW: 0,0 %; Q2W: 1,4 %; Q4W: 0,0 %; Q8W: 2,6 %.

Qualidade de vida/resultados notificados pelo doente na dermatite atópica

Nos dois estudos de monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2), o grupo de dupilumab 300 mg Q2W e o grupo de 300 mg QW melhoraram significativamente os sintomas notificados pelo doente e o impacto da DA no sono, nos sintomas de ansiedade e depressão tal como medidos pela HADS, e na qualidade de vida relacionada com a saúde, tal como medido pelas pontuações nas escalas POEM e DLQI total, respetivamente, às 16 semanas comparado com o placebo (ver Tabela 9).

De forma semelhante, no estudo com CST concomitantes (CHRONOS), o grupo de dupilumab 300 mg Q2W + CST e o grupo de 300 mg QW + CST melhoraram significativamente os sintomas notificados pelo doente e o impacto da DA no sono e na qualidade de vida relacionada com a saúde, tal como medido pelas pontuações nas escalas POEM e DLQI total, respetivamente, às 52 semanas comparado com o placebo + CST (ver Tabela 9).

Tabela 9: Resultados adicionais do objetivo secundário da monoterapia com dupilumab na semana 16 e utilização concomitante de CST na semana 16 e na semana 52

	SOLO 1 na semana 16 (CAC)		SOLO 2 na semana 16 (CAC)		CHRONOS na semana 16 (CAC)		CHRONOS na semana 52 (CAC na semana 52)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo + CST	Dupilumab 300 mg Q2W + CST	Placebo + CST	Dupilumab 300 mg Q2W + CST
<i>Doentes aleatorizados</i>	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, alteração média dos MQ desde o início do estudo (EP)	-5.3 (0.50)	-9.3 ^a (0.40)	-3.6 (0.50)	-9.3 ^a (0.38)	-5.8 (0.34)	-10.0 ^a (0.50)	-7.2 (0.40)	-11.4 ^a (0.57)
POEM, alteração média dos MQ desde o início do estudo (EP)	-5.1 (0.67)	-11.6 ^a (0.49)	-3.3 (0.55)	-10.2 ^a (0.49)	-5.3 (0.41)	-12.7 ^a (0.64)	-7.0 (0.57)	-14.2 ^a (0.78)
HADS, alteração média dos MQ desde o início do estudo (EP)	-3.0 (0.65)	-5.2 ^b (0.54)	-0.8 (0.44)	-5.1 ^a (0.39)	-4.0 (0.37)	-4.9 (0.58)	-3.8 (0.47)	-5.5 ^c (0.71)
DLQI (melhoria ≥ 4 pontos), % respondedores ^d	30.5 % (65/213)	64.1 % ^a (134/209)	27.6 % (62/225)	73.1 % ^a (163/223)	43.0 % (129/300)	74.3 % ^a (231/311)	30.3 % (77/254)	80.0 % ^a (68/85)
POEM (melhoria ≥ 4 pontos), % respondedores ^d	26.9 % (60/223)	67.6 % ^a (150/222)	24.4 % (57/234)	71.7 % ^a (167/233)	36.9 % (115/312)	77.4 % ^a (246/318)	26.1 % (68/261)	76.4 % ^a (68/89)
Doentes que alcançaram pontuações HADS-ansiedade e HADS-depressão < 8, % ^d	12.4 % (12/97)	41.0 % ^a (41/100)	6.1 % (7/115)	39.5 % ^a (51/129)	26.4 % (39/148)	47.4 % ^b (73/154)	18.0 % (24/133)	43.4 % ^b (23/53)

MQ = mínimos quadrados; EP = erro padrão

^a valor p < 0,0001, ^b valor p < 0,001, ^c valor p < 0,05

^dNúmero de doentes com DLQI, POEM e HADS do prurido desde o início do estudo como denominador.

^evalor p nominal < 0,05, ^fvalor p nominal < 0,0001, ^gvalor p nominal < 0,001

No SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS foram observados resultados semelhantes em doentes que receberam Dupilumab 300 mg QW.

Adolescentes com dermatite atópica (12 aos 17 anos de idade)

A eficácia e segurança de dupilumab em monoterapia em doentes adolescentes foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (AD-1526) em 251 adolescentes com idades entre os 12 e os 17 anos com dermatite atópica moderada a grave (DA) definida por uma pontuação ≥ 3 na escala *Investigator's Global Assessment* (IGA) na avaliação global das lesões de DA numa escala de gravidade de 0 a 4, uma pontuação ≥ 16 na escala *Eczema Area and Severity Index* (EASI) numa escala de 0 a 72, e um envolvimento mínimo da área de superfície corporal (ASC) de $\geq 10\%$. Os doentes elegíveis incluídos neste estudo tinham tido uma resposta anterior inadequada à medicação tópica.

Os doentes receberam injeções subcutâneas (SC) de dupilumab administradas sob a forma de 1) uma dose inicial de 400 mg de dupilumab (duas injeções de 200 mg) no dia 1, seguida por 200 mg em semanas alternadas (Q2W) para doentes com peso basal < 60 kg ou uma dose inicial de 600 mg de dupilumab (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguida por 300 mg de Q2W para doentes com peso basal ≥ 60 kg; ou 2) uma dose inicial de 600 mg de dupilumab (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguida de 300 mg a cada 4 semanas (Q4W), independentemente do peso corporal inicial; ou 3) placebo correspondente. Se fosse necessário controlar sintomas intoleráveis, era permitido aos doentes receberem tratamento de resgate, segundo o critério do investigador. Os doentes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores.

Neste estudo, a média de idade foi de 14,5 anos, o peso mediano foi de 59,4 kg, 41,0% eram do sexo feminino, 62,5% eram caucasianos, 15,1% eram asiáticos e 12,0% eram negros. No início do estudo, 46,2% dos doentes tinham uma pontuação de linha de base de IGA de 3 (DA moderada), 53,8% dos doentes tinham uma IGA basal de 4 (DA grave), o envolvimento de ACS médio era de 56,5% e 42,4% dos doentes haviam recebido imunossuppressores sistémicos prévios. Também no início a pontuação média na escala *Eczema Area and Severity Index* (EASI) foi de 35,5, o prurido médio semanal na *Numerical Rating Scale* (NRS) foi de 7,6, a pontuação média da linha de base do *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM) foi de 21,0, e a linha de base média *Children Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) foi de 13,6. No geral, 92,0% dos doentes tinham pelo menos uma condição alérgica comórbida; 65,6% tinham rinite alérgica, 53,6% tinham asma e 60,8% tinham alergia alimentar.

O objetivo co-primário foi a proporção de doentes com IGA 0 ou 1 (“limpa” ou “quase limpa”), pelo menos uma melhoria de 2 pontos e a proporção de doentes com EASI-75 (melhoria de pelo menos 75% no EASI), da linha de base até a semana 16.

Resposta Clínica

Os resultados de eficácia na semana 16 no estudo de dermatite atópica em adolescentes são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Resultados de eficácia do dupilumab no estudo da dermatite atópica em adolescentes na semana 16 (CAC)

	AD-1526(CAC) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) e 300 mg (≥ 60 kg) Q2W
<i>Doentes aleatorizados</i>	85 ^a	82 ^a
IGA 0 ou 1 ^b , % de respondedores ^c	2,4%	24,4% ^d
EASI-50, % de respondedores ^c	12,9%	61,0% ^d

	AD-1526(CAC) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) e 300 mg (≥60 kg) Q2W
EASI-75, % de respondedores ^c	8,2%	41,5% ^d
EASI-90, % de respondedores ^c	2,4%	23,2% ^d
EASI, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-23,6% (5,49)	-65,9% ^d (3,99)
NRS do prurido, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/- EP)	-19,0% (4,09)	-47,9% ^d (3,43)
NRS do prurido (melhoria ≥4-pontos), % de respondedores ^c	4,8%	36,6% ^d
CDLQI, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (melhoria ≥6-pontos), % de respondedores	19,7%	60,6% ^e
POEM, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/- EP)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (melhoria ≥6-pontos), % de respondedores	9,5%	63,4% ^e

^aconjunto de Análise Completo (CAC) inclui todos os doentes randomizados.

^bo respondedor foi definido como um sujeito com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução de ≥2 pontos numa escala IGA de 0-4.

^cos doentes que receberam tratamento de resgate ou com dados perdidos foram considerados como não respondedores (58,8% e 20,7% nos braços placebo e dupilumab, respectivamente).

^dvalor p < 0,0001 (estatisticamente significativo vs placebo com ajuste para multiplicidade)

^evalor p nominal < 0,0001

Uma grande percentagem de doentes aleatorizados para receber placebo necessitou de tratamento de resgate (corticosteroides tópicos, corticosteroides sistémicos ou imunossuppressores sistémicos não-esteroides) em comparação ao grupo dupilumab (58,8 % e 20,7 %, respetivamente).

Uma proporção significativamente maior de doentes aleatorizados para dupilumab alcançou uma rápida melhoria no prurido NRS comparado com o placebo (definido como melhoria > 4 pontos tão cedo quanto à semana 4; nominal p <0,001) e a proporção de doentes que responderam ao prurido NRS continuou a aumentar durante o período de tratamento.

O grupo dupilumab melhorou significativamente os sintomas notificados pelo doente, o impacto da DA no sono e na qualidade de vida relacionada com a saúde, conforme medido pela pontuação POEM e CDLQI à semana 16, comparado com o placebo.

A eficácia a longo prazo do dupilumab em doentes adolescentes com DA moderada a grave que participaram em ensaios clínicos anteriores de dupilumab foi avaliada no estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico fornecido na semana 16 foi mantido até à semana 52.

Pediátricos (6 aos 11 anos de idade)

A eficácia e a segurança do dupilumab em doentes pediátricos concomitantemente à CST foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla-ocultação, controlado por placebo (AD-1652) em 367 indivíduos dos 6 aos 11 anos de idade, com DA grave definida por uma

pontuação IGA de 4 (escala de 0 a 4), uma pontuação EASI ≥ 21 (escala de 0 a 72) e um envolvimento mínimo da ASC de $\geq 15\%$. Os doentes elegíveis incluídos neste estudo tiveram resposta anterior inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso basal (<30 kg; ≥ 30 kg).

Os doentes do grupo dupilumab Q2W + CST com peso basal <30 kg receberam uma dose inicial de 200 mg no Dia 1, seguidos por 100 mg Q2W da semana 2 à semana 14, e os doentes com peso basal ≥ 30 kg receberam uma dose inicial de 400 mg no Dia 1, seguida de 200 mg Q2W da semana 2 à semana 14. Os doentes do grupo dupilumab Q4W + CST receberam uma dose inicial de 600 mg no Dia 1, seguida por 300 mg Q4W da semana 4 à semana 12, independentemente do peso.

Neste estudo, a média de idades foi de 8,5 anos, o peso médio foi de 29,8 kg, 50,1 % dos doentes eram do sexo feminino, 69,2 % eram Caucasianos, 16,9 % eram Negros e 7,6 % eram Asiáticos. No início do estudo, o envolvimento médio da ASC foi de 57,6 % e 16,9 % haviam recebido imunossuppressores sistémicos não esteroídes anteriormente. Além disso, na linha de base, a pontuação média da EASI foi de 37,9, e a média semanal da pior pontuação diária de comichão foi de 7,8 numa escala de 0 a 10, a pontuação média na linha de base do SCORAD foi de 73,6, a pontuação da linha de base do POEM foi de 20,9 e o CDLQI médio da linha de base foi 15,1. No geral, 91,7 % dos indivíduos tinham pelo menos uma condição comórbida alérgica; 64,4 % apresentavam alergias alimentares, 62,7 % apresentavam outras alergias, 60,2 % apresentavam rinite alérgica e 46,7 % apresentavam asma.

O endpoint co-primário foi a proporção de doentes com IGA 0 ou 1 (“limpa” ou “quase limpa”) pelo menos, uma melhoria de 2 pontos e a proporção de doentes com EASI-75 (melhoria de pelo menos 75 % em EASI) desde o início até à semana 16.

Resposta Clínica

Os resultados estratificados pelo peso basal para os regimes de doses aprovados são apresentados na tabela 11.

TABELA 11: Resultados de eficácia de dupilumab com CST concomitante no AD-1652 na semana 16 (CAC)^a

	Dupilumab 300 mg Q4W ^d + CST	Placebo +CST	Dupilumab 200 mg Q2W ^e + CST	Placebo + CST
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 ou 1 ^b , % respondedores ^c	32,8% ^f	11,4%	39,0% ^h	9,7%
EASI-50, % de respondedores ^c	91,0% ^f	43,1%	86,4% ^g	43,5%
EASI-75, % de respondedores ^c	69,7% ^f	26,8%	74,6% ^g	25,8%
EASI-90, % de respondedores ^c	41,8% ^f	7,3%	35,6% ^h	8,1%
EASI, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-82,1% ^f (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% ^g (3,61)	-48,3% (3,63)
NRS do prurido, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/- EP)	-54,6% ^f (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% ^g (4,01)	-25,0% (3,95)
NRS do prurido (melhoria ≥ 4 pontos), % respondedores ^c	50,8% ^f	12,3%	61,4% ^g	12,9%

CDLQI, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (melhoria ≥ 6 -pontos), % de respondedores	77,3% ^g	38,8%	80,8% ^g	35,8%
POEM, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/- EP)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (melhoria ≥ 6 -pontos), % de respondedores	81,7 % ^g	32,0 %	79,3% ^g	31,1%

^aconjunto de Análise Completo (CAC) inclui todos os doentes randomizados.

^bo respondedor foi definido como um doente com IGA "0 ou 1" ("limpo" ou "quase limpo").

^cdoentes que receberam tratamento de resgate ou com dados perdidos foram considerados como não respondedores.

^dno Dia 1, os doentes receberam 600 mg de dupilumab (ver secção 5.2).

^eno Dia 1, os doentes receberam 400 mg (peso basal ≥ 30 kg) de dupilumab

^fvalor $p < 0,0001$ (estatisticamente significativo vs placebo com ajuste para multiplicidade)

^gvalor p nominal $< 0,0001$

^hvalor p nominal = 0,0002

Uma grande proporção de doentes aleatorizados para dupilumab + CST alcançou uma melhoria no pico de prurido NRS em comparação com placebo + CST (definido como ≥ 4 pontos na semana 4).

Os grupos dupilumab melhoraram significativamente os sintomas relatados pelos doentes, o impacto da DA no sono e na qualidade de vida relacionada com saúde como medido pela pontuação POEM e CDLQI às 16 semanas, em comparação com o placebo.

A eficácia e segurança a longo prazo do dupilumab + CST, em doentes pediátricos com dermatite atópica moderada a grave que haviam participado em ensaios clínicos anteriores de dupilumab + CST foram avaliadas num estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico fornecido na semana 16 foi mantido até à semana 52. Alguns doentes que receberam dupilumab 300 mg Q4W + CST mostraram benefícios clínicos adicionais quando passaram para dupilumab 200 mg Q2W + CST. O perfil de segurança do dupilumab em doentes acompanhados durante a semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16 nos estudos AD-1526 e AD-1652.

Pediatria (dos 6 meses aos 5 anos de idade)

A eficácia e segurança do dupilumab + CST em doentes pediátricos foi avaliada num estudo multicêntrico, aleatório, com dupla ocultação, controlado por placebo (AD-1539) em 162 doentes dos 6 meses aos 5 anos de idade, com DA moderada a grave (população ITT) definida por uma pontuação IGA ≥ 3 (escala de 0 a 4), uma pontuação EASI ≥ 16 (escala de 0 a 72), e um envolvimento mínimo da ASC de ≥ 10 . Dos 162 doentes, 125 doentes tinham DA grave definida por uma pontuação IGA de 4. Os doentes elegíveis incluídos neste estudo tiveram uma resposta anterior inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso basal (≥ 5 a < 15 kg e ≥ 15 a < 30 kg).

Os doentes do grupo dupilumab Q4W + CST com peso basal de ≥ 5 a < 15 kg receberam uma dose inicial de 200 mg no Dia 1, seguido de 200 mg Q4W da semana 4 à semana 12, e os doentes com peso basal de ≥ 15 a < 30 kg receberam uma dose inicial de 300 mg no Dia 1, seguido de 300 mg Q4W da semana 4 à semana 12. Os doentes foram autorizados a receber tratamento de resgate, a critério do investigador. Os doentes que receberam tratamento de resgate foram considerados não-respondedores.

No estudo AD-1539, a média das idades foi de 3,8 anos, o peso médio foi de 16,5 kg, 38,9% dos doentes eram do sexo feminino, 68,5% eram caucasianos, 18,5% eram negros e 6,2% eram asiáticos. No início do estudo, o envolvimento médio da ASC foi de 58,4% e 15,5% tinham recebido anteriormente imunossuppressores não esteroides sistémicos. Além disso, na linha de base, a pontuação média de EASI foi de 34,1, e a média semanal da pior pontuação diária da comichão foi de 7,6 numa escala de 0-10. No geral, 81,4% dos doentes apresentavam pelo menos uma condição alérgica comórbida; 68,3% tinham alergias alimentares, 52,8% outras alergias, 44,1% rinite alérgica e 25,5% asma.

Estas características da doença no início do estudo eram comparáveis entre populações moderadas a graves e graves de DA.

O parâmetro co-primário foi a proporção de doentes com IGA 0 ou 1 ("limpa" ou "quase limpa", pelo menos, uma melhoria de 2 pontos) e a proporção de doentes com EASI-75 (melhoria de pelo menos 75 % no EASI), desde o início até à semana 16. O parâmetro primário foi a proporção de doentes com um IGA 0 (limpa) ou 1 (quase limpa) na semana 16.

Resposta clínica

Os resultados da eficácia na semana 16 para o AD-1539 são apresentados na tabela 12.

Tabela 12: Resultados de eficácia do dupilumab utilizado concomitantemente com CST no AD-1539 na semana 16 (CAC)^a

	Dupilumab 200 mg (de 5 a <15kg) ou 300 mg (de 15 a <30 kg) Q4W ^d + CST (população ITT)	Placebo +CST (população ITT)	Dupilumab 200 mg (de 5 a < 15kg) ou 300 mg (de 15 a <30 kg) Q4W ^d + CST (população DA grave)	Placebo + CST (população DA grave)
	(N=83) ^a	(N=79)	(N=63)	(N=62)
IGA 0 or 1 ^{b,c}	27,7% ^e	3,9%	14,3% ^f	1,7%
EASI-50, % de respondedores ^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, alteração média em % dos MQ desde o início do estudo (+/- DP)	-70,0% ^e (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3% (5,16)
NRS do pior arranhão/comichão, alteração média em % dos MQ desde o início do estudo (+/- DP)*	-49,4% ^e (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^g (5,35)	0,5 (5,40)
NRS do pior arranhão/comichão (melhoria de ≥4 pontos), % respondedores ^{c*}	48,1% ^e	8,9%	42,3% ⁱ	8,8%
NRS da qualidade do sono do doente, alteração média em % dos MQ desde o início do estudo (+/- DP)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
NRS da dor na pele do doente, alteração média em % dos MQ desde o início do estudo (+/-DP)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)

POEM, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/- DP)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^{gig} (0,93)	-2,5 (0,95)
---	------------------------------	----------------	--------------------------------	----------------

^aConjunto de Análise Completo (CAC) inclui todos os doentes aleatorizados.

^bO respondedor foi definido como um doente com um IGA de 0 ou 1 (limpo” ou “quase limpo”).

^cOs doentes que receberam tratamento de resgate (62% e 19% nos grupos de placebo e dupilumab, respetivamente) ou com dados em falta foram considerados não respondedores.

^dNo dia 1, os doentes receberam 200 mg (de 5 a <15 kg) ou 300 mg (de 15 a <30 kg) de dupilumab.

^evalor p < 0,0001, ^fvalor p nominal < 0,05, ^gvalor p nominal < 0,0001, ^hvalor p nominal < 0,005, ⁱvalor p nominal < 0,001

*resultado comunicado pelo cuidador.

Uma proporção significativamente maior de doentes aleatorizados para o dupilumab + CST alcançou uma melhoria rápida no NRS do pior arranhão/comichão em comparação com o placebo + CST (definido como melhoria de ≥ 4 pontos logo na semana 3, valor nominal p < 0,005) e a proporção de doentes que responderam ao NRS do pior arranhão/comichão continuou a aumentar durante o período de tratamento.

Neste estudo, o dupilumab melhorou significativamente a qualidade de vida relacionada com a saúde, medida pelo CDLQI (em 85 doentes dos 4 aos 5 anos de idade) e IDQOL (em 77 doentes dos 6 meses aos 3 anos de idade). Na população ITT, foram observadas maiores alterações médias dos MQ nas pontuações de CDLQI e IDQOL, desde o início do estudo até à semana 16, no grupo dupilumab + CST (-10,0 e -10,9) em comparação com o grupo placebo + CST (-2,5 e -2,0), respetivamente (p < 0,0001). Foram observadas melhorias semelhantes na população com DA grave tanto para o CDLQI como para o IDQOL.

A eficácia e segurança a longo prazo do dupilumab + CST em doentes pediátricos com dermatite atópica moderada a grave que tinham participado nos ensaios clínicos anteriores de dupilumab + CST foram avaliados num estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico alcançado na semana 16 foi mantido até à semana 52. No estudo AD- 1539, o perfil de segurança do dupilumab em doentes seguido até à semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16.

Dermatite Atópica das Mãos e Pés (adultos e adolescentes)

A eficácia e segurança do dupilumab foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por placebo, de 16 semanas (AD-1924) em 133 doentes adultos e pediátricos dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica das mãos e pés moderada a grave, definida por uma pontuação IGA (mãos e pés) ≥ 3 (escala de 0 a 4) e uma pontuação na Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (NRS) de mãos e pés para intensidade máxima de comichão ≥ 4 (escala de 0 a 10). Os doentes elegíveis apresentavam resposta inadequada ou intolerância anterior ao tratamento da dermatite das mãos e dos pés com medicamentos tópicos para DA.

Em AD-1924, 38% dos doentes eram do sexo masculino, 80% eram brancos, 72% dos indivíduos tinham uma pontuação inicial de IGA (mãos e pés) de 3 (dermatite atópica moderada de mãos e pés) e 28% dos doentes tinham uma pontuação inicial IGA (mãos e pés) de 4 (dermatite atópica grave nas mãos e pés). A média semanal da pontuação NRS de pico de prurido nas mãos e nos pés foi de 7,1.

O objetivo primário foi a proporção de doentes com pontuação IGA das mãos e pés de 0 (pele limpa) ou 1 (pele quase limpa) na semana 16. O objetivo secundário principal foi a redução da comichão medida pelo pico de prurido nas mãos e nos pés NRS (melhoria ≥ 4 pontos). Outros resultados relatados pelos doentes incluíram avaliação da dor na pele das mãos e pés NRS (0-10), qualidade do sono NRS (0-10), qualidade de vida no Questionário de Eczema das Mãos (0-117) (QoLHEQ) e produtividade e comprometimento no trabalho (WPAI) (0-100%). A

proporção de doentes com IGA (mãos e pés) de 0 a 1 na semana 16 foi de 40,3%, para dupilumab e 16,7% para placebo (diferença de tratamento 23,6, 95% IC: 8,84, 38,42). A proporção de doentes com melhoria (redução) da média semanal de pico de prurido nas mãos e nos pés NRS ≥ 4 na semana 16 foi de 52,2% para o dupilumab e 13,6% para o placebo (diferença de tratamento 38,6, 95% IC: 24,06, 53,15).

Maiores melhorias na dor cutânea nas mãos e nos pés NRS, qualidade do sono NRS, pontuação QoLHEQ e comprometimento geral do trabalho WPAI e comprometimento das atividades de rotina desde o início até à semana 16 foram observadas no grupo do dupilumab em comparação com o grupo do placebo (LS alteração média de dupilumab vs. placebo: -4,66 vs -1,93 [p<0,0001], 0,88 vs -0,00 [p<0,05], -40,28 vs -16,18 [p<0,0001], -38,57% vs -22,83% [p nominal <0,001] e -36,39% vs -21,26% [p nominal <0,001] respetivamente).

Eficácia clínica e segurança na asma

O programa de desenvolvimento da asma incluiu três estudos multicêntricos, aleatorizados de dupla ocultação, controlados por placebo, de grupos paralelos (DRI12544, QUEST e VENTURE) de 24 a 52 semanas de duração de tratamento, num total de 2888 doentes (com idade igual ou superior a 12 anos). Os doentes foram incluídos sem requerer um nível mínimo inicial de eosinófilos no sangue ou outro nível de biomarcadores inflamatórios tipo 2 (por exemplo, FeNO ou IgE). As diretrizes de tratamento da asma definem a inflamação do tipo 2 como eosinofilia ≥ 150 células/ μl e/ou FeNO ≥ 20 ppb. No DRI12544 e no QUEST, as análises dos subgrupos pré-especificadas incluíram eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células/ μl , FeNO ≥ 25 e ≥ 50 ppb.

O estudo DRI12544 foi um estudo de intervalo de dose de 24 semanas que incluiu 776 doentes (18 anos de idade ou mais). O dupilumab, em comparação com o placebo, foi avaliado em doentes adultos com asma moderada a grave com uma dose média ou alta de corticosteroide inalado e um agonista beta de longa duração. O objetivo primário foi a variação da linha basal para a semana 12 no FEV₁ (L). Também foi determinada a taxa anual de exacerbações graves de asma durante o tratamento controlado com placebo no período de 24 semanas. Os resultados foram avaliados na população global (não restritos a eosinófilos basais mínimos ou outros biomarcadores inflamatórios do tipo 2) e subgrupos com base na contagem inicial de eosinófilos no sangue.

O QUEST foi um estudo confirmatório de 52 semanas que incluiu 1902 doentes (12 ou mais anos de idade). O dupilumab comparado com o placebo foi avaliado em 107 adolescentes e 1795 adultos com asma persistente em corticosteroide inalatório de dose média a alta (ICS) e um medicamento de controlo associado. Os doentes que necessitaram de uma terceira medicação de controlo foram autorizados a participar neste estudo. Os objetivos primários foram a taxa anual de acontecimentos de exacerbação graves durante o período de 52 semanas controlado por placebo e alteração do FEV₁ pré-broncodilatador de linha de base à semana 12 na população global (irrestrito pelos eosinófilos basais mínimos ou outros biomarcadores inflamatórios Tipo 2) e nos subgrupos baseados na contagem inicial de eosinófilos no sangue e FeNO.

O VENTURE foi um estudo de 24 semanas de redução de corticosteroides orais em 210 doentes com asma não restritos pelos níveis basais de biomarcadores tipo 2, que necessitaram de corticosteroides orais diários, além do uso regular de doses altas de corticosteroides inalatórios, além de uma medicação de controlo adicional. A dose de OCS foi otimizada durante o período de triagem. Os doentes continuaram a receber a sua medicação para a asma existente durante o estudo; no entanto, a sua dose de OCS foi reduzida a cada 4 semanas durante a fase de redução de OCS (semana 4-20), desde que o controlo da asma fosse mantido. O objetivo primário foi a redução percentual na dose de corticosteroide oral avaliada na população global, com base na

comparação da dose de corticosteroide oral nas semanas 20 a 24 que manteve o controlo da asma com a dose de corticosteroide oral previamente otimizada (no início do estudo).

As características demográficas e de nível mínimo inicial destes 3 estudos são apresentadas na tabela 13.

Tabela 13: Características demográficas e de nível mínimo inicial dos ensaios de asma

Parâmetros	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Média de idade (anos) (DP)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Feminino	63,1	62,9	60,5
% Caucasiano	78,2	82,9	93,8
Duração da Asma (anos), média ± DP	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nunca fumaram, (%)	77,4	80,7	80,5
Média de exacerbações no ano anterior ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Utilização de dose alta de ICS (%)	49,5	51,5	88,6
Pré-dose de FEV ₁ (L) no início do estudo ± DP	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Percentagem média prevista de FEV ₁ no início do estudo (%) (± DP)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilidade (± DP)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Pontuação média ACQ-5 (± DP)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Pontuação média AQLQ (± DP)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
História Médica Atópica % Geral (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Média FeNO ppb (± DP)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% doentes com FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Média total IgE IU/ml (± DP)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Contagem média de eosinófilos na linha de base (± SD) células/μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% doentes com EOS ≥ 150 células/μl ≥ 300 células/μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = corticosteroide inalado; FEV₁ = Volume expiratório forçado no 1º segundo; ACQ-5 = Questionário de Controlo da Asma-5; AQLQ = Questionário de Qualidade de Vida em Asma; DA = dermatite atópica; NP = polipose nasal; RA = rinite alérgica; FeNO = fração de óxido nítrico exalado; EOS = eosinófilos no sangue

^aa população nos ensaios de asma com dupilumab incluiu doentes com ICS de dose média e alta. A dose média do ICS foi definida como igual a 500 mcg de fluticasona ou equivalente por dia.

Exacerbações

Na população global do DRI12544 e QUEST, os indivíduos que receberam dupilumab 200 mg ou 300 mg em semanas alternadas, tiveram reduções significativas na taxa de exacerbações graves de asma em comparação com o placebo. Houve maiores reduções nas exacerbações em indivíduos com níveis basais de biomarcadores inflamatórios tipo 2 mais elevados, tais como o nível de eosinófilos no sangue ou FeNO (Tabela 14 e Tabela 15).

Tabela 14: Taxa de exacerbações graves em DRI12544 e QUEST (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células/ μ l)

Tratamento	Eosinófilos no sangue na linha de base							
	≥ 150 células/ μ l				≥ 300 células/ μ l			
	Exacerbações por Ano			redução (%)	Exacerbações por Ano			redução (%)
N	Taxa (95% IC)	Taxa rácio (95%IC)	N		Taxa (95% IC)	Taxa rácio (95%IC)		
Todas as exacerbações graves								
Estudo DRI12544								
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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)		
Estudo QUEST								
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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)		

^avalor p = 0,0003, ^bvalor p = 0,0001, ^cvalor p = 0,0116, ^dvalor p = 0,0024, ^evalor p < 0,0001 (todos estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade); ^fvalor p nominal < 0,0001

Tabela 15: Taxa de exacerbações graves no QUEST definido pela linha de base nos subgrupos de FeNO

Tratamento	Exacerbações por Ano			redução (%)
	N	Taxa (95% IC)	Taxa rácio (95%IC)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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				
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^avalor p nominal < 0,0001

Na análise conjunta de DRI12544 e QUEST, as hospitalizações e/ou atendimentos de emergência devido a exacerbações graves foram reduzidas em 25,5 % e 46,9 % com dupilumab 200 mg ou 300 mg em semanas alternadas, respectivamente.

Função pulmonar

Foram observados aumentos clinicamente significativos no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 para DRI12544 e QUEST. Houve uma melhoria acentuada no FEV₁ em indivíduos com níveis basais mais elevados dos biomarcadores inflamatórios tipo 2, por exemplo, eosinófilos no sangue ou FeNO (tabela 16 e tabela 17)

Foram observadas melhorias significativas no FEV₁ na 2^a semana após a primeira dose de dupilumab para as dosagens de 200 mg e 300 mg e foram mantidas até a semana 24 (DRI12544) e a semana 52 no QUEST (ver Figura 3).

Figura 3: Variação média da linha de base no FEV₁ (L) pré-broncodilatador ao longo do tempo (eosinófilos na linha de base ≥ 150 e ≥ 300 células/μl e FeNO ≥ 25 ppb) no QUEST

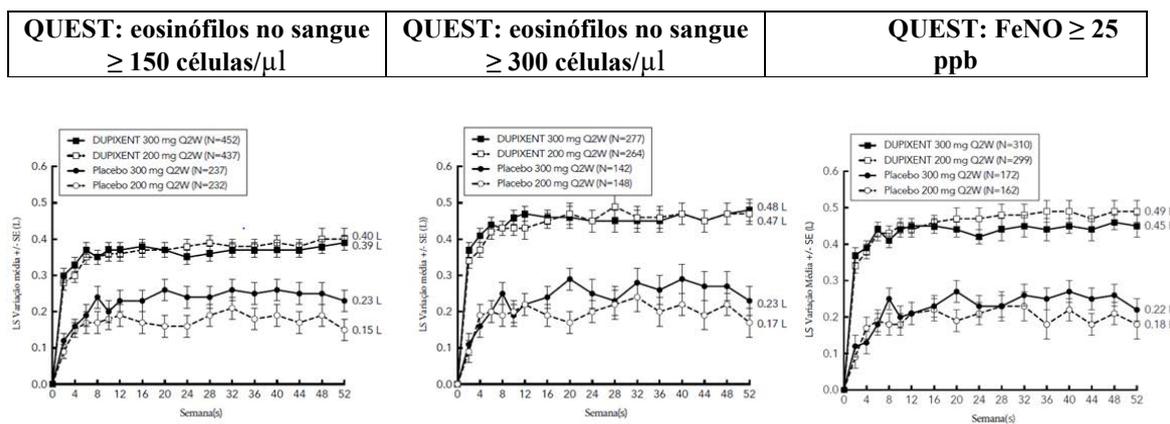


Tabela 16: Alteração média da linha de base no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 em DRI12544 e QUEST (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células/μl)

Tratamento	Eosinófilos no sangue na linha de base	
	≥ 150 células/μl	≥ 300 células/μl

	N	Média do MQ Δ desde baseline L (%)	Diferença média do MQ vs. placebo (95% IC)	N	Média do MQ Δ desde baseline L (%)	Diferença média do MQ vs. placebo (95% IC)
Estudo DRI12544						
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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)	
Estudo QUEST						
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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)	

^avalor p = 0,0001, ^bvalor p = 0,0004, ^cvalor p = 0,0008, ^dvalor p = 0,0063, ^evalor p < 0,0001 (todos estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade); ^fvalor p nominal < 0,0001

Tabela 17: Alteração média da linha de base no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 e semana 52 no QUEST pelos subgrupos da linha de base FeNO

Tratamento	semana 12		semana 52		
	N	Média de MQ Δ desde baseline L (%)	Diferença média de MQ vs. placebo (95% IC)	Média de MQ Δ desde baseline L (%)	Diferença média de MQ vs. placebo (95% IC)
FeNO ≥25					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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 %)	

^avalor p nominal < 0,0001

Qualidade de vida / resultados relatados pelo doente com asma

O objetivo secundário pré-definido de ACQ-5 e AQLQ (S) e taxas de resposta, foram analisados à semana 24 (DRI12544 e VENTURE) e à semana 52 (QUEST, Tabela 18). A taxa de resposta foi definida como uma melhoria na pontuação de 0,5 ou mais (escala 0-6 para ACQ-5 e 1-7 para AQLQ (S)). Foram observadas já na semana 2 melhorias no ACQ-5 e AQLQ (S) e mantidas por 24 semanas no estudo DRI12544 e mantidas por 52 semanas no estudo QUEST. Foram observados resultados semelhantes no VENTURE.

Tabela 18. Taxas de respondedor ACQ-5 e AQLQ(S) na semana 52 em QUEST

PRO	Tratamento	EOS ≥150 células/μl		EOS ≥300 células/μl		FeNO ≥25 ppb	
		N	Taxa de respondedor (%)	N	Taxa de respondedor (%)	N	Taxa de respondedor (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Estudo de redução oral de corticosteroides (VENTURE)

VENTURE avaliou o efeito do dupilumab na redução do uso de corticosteroides orais de manutenção. As características de linha basal são apresentadas na Tabela 13. Todos os doentes receberam corticosteroides orais durante pelo menos 6 meses antes do início do estudo. O uso médio inicial de corticosteroides orais foi de 11,75 mg no grupo placebo e 10,75 mg no grupo que recebeu dupilumab.

Neste ensaio de 24 semanas, as exacerbações da asma (definidas como um aumento temporário na dose de corticosteroide oral por pelo menos 3 dias) foram reduzidos em 59 % em indivíduos que estavam a receber dupilumab em comparação aos que estavam a receber placebo (taxa anual 0,65 e 1,60 para o grupo dupilumab e placebo, respetivamente; taxa de rácio 0,41 [IC 95 % 0,26; 0,63] e melhora no FEV₁ pré-broncodilatador do período basal até a semana 24 foi maior em indivíduos que receberam dupilumab comparados com os que receberam placebo (diferença média de MQ para dupilumab versus placebo de 0,22 l [95 % IC: 0,09 a 0,34 l]). Os efeitos na função pulmonar, nos esteroides orais e na redução da exacerbação foram semelhantes, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores inflamatórios do tipo 2 (por exemplo,

eosinófilos no sangue, FeNO). O ACQ-5 e o AQLQ (S) também foram avaliados no VENTURE e mostraram melhorias semelhantes às do QUEST.

Os resultados do VENTURE pelos biomarcadores de linha de base são apresentados na Tabela 19.

Tabela 19: Efeito do dupilumab na redução da dose de OCS, VENTURE (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células / μl e FeNO ≥ 25 ppb)

	Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 150 células/ μl		Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/ μl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Placebo N=57
Objetivo primário (semana 24)						
Redução percentual em OCS desde a linha de base						
Redução percentual média global em linha de base (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Diferença (% [95% IC]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
Redução % média diária de dose de OCS desde a linha de base	100	50	100	50	100	50
Redução percentual desde a linha de base	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
100 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 90 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 75 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
≥ 50 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
> 0 %	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sem redução ou sem aumento da dose de OCS, ou abandonaram o estudo						
Objetivo secundário (semana 24)^a						
Proporção de doentes que atingiram redução de dose de OCS para < 5 mg/dia	77	44	84	40	79	34
Rácio de Odds (95% IC)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^amodelo estimado por regressão logística, ^bvalor p nominal $< 0,0001$, ^cvalor p nominal = 0,0001, ^dvalor p nominal = 0,0002

Estudo de extensão de longo prazo (TRAVERSE)

A segurança de longo prazo de dupilumab em 2193 adultos e 89 adolescentes com asma moderada a grave, incluindo 185 adultos com asma dependente de corticosteroides orais, que participaram nos ensaios clínicos anteriores de dupilumab (DRI12544, QUEST e VENTURE), foi avaliada no estudo de extensão aberto (TRAVERSE) (ver secção 4.8). A eficácia foi medida como um parâmetro de avaliação secundário, foi semelhante aos resultados observados nos estudos principais e foi mantida até às 96 semanas. Nos adultos com asma dependente de corticosteroides orais, houve redução sustentada nas exacerbações e melhoria da função pulmonar até às 96 semanas, apesar da diminuição ou descontinuação da dose de corticosteroides orais.

Estudo pediátrico (dos 6 aos 11 anos de idade; VOYAGE)

A eficácia e a segurança do dupilumab em doentes pediátricos foram avaliadas num estudo multicêntrico de 52 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo (VOYAGE) em 408 doentes dos 6 aos 11 anos de idade, com asma moderada a grave a serem tratados com uma dose média ou elevada de ICS e um medicamento de controlo ou com apenas ICS de dose elevada. Os doentes foram randomizados para dupilumab (N=273) ou placebo (N=135) a cada duas semanas com base no peso corporal < 30 kg ou ≥ 30 kg, respetivamente. A eficácia foi avaliada em populações com inflamação tipo 2 definida como níveis de eosinófilos no sangue ≥ 150 células/μl ou FeNO ≥ 20 ppb.

O *endpoint* primário foi a taxa anual de acontecimentos de exacerbação grave durante o período controlado por placebo de 52 semanas e o *endpoint* secundário chave foi a alteração da linha basal na percentagem do FEV₁ pré-broncodilatador previsto na semana 12. Os *endpoints* secundários adicionais incluíram alteração média desde a linha de base e taxa de respondedores nas pontuações de ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA.

As características demográficas e de linha de base do estudo VOYAGE são apresentadas na Tabela 20 abaixo.

Table 20: Demografia e características da linha de base do estudo VOYAGE

Parâmetros	Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 150 células/μl ou FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/μl (N = 259)
Média de idades (anos) (DP)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Feminino	34,3	32,8
% Caucasiano	88,6	87,3
Peso corporal médio (kg)	36,09	35,94
Média de exacerbações no ano anterior (± DP)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dose ICS (%)		
Média	55,7	54,4
Elevada	43,4	44,4
Pré-dose de FEV ₁ (L) na linha de base (± DP)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Percentagem média prevista FEV ₁ (%) (± DP)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% média de reversibilidade (± DP)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Pontuação média ACQ-7-IA (± DP)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Pontuação média PAQLQ(S)-IA (± DP)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
História Médica Atópica % Geral	94	96,5

(DA %, RA %)	(38,9, 82,6)	(44,4, 85,7)
Média total IgE IU/ (± DP)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Média FeNO ppb (± DP)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% doentes com FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Contagem média de eosinófilos na linha de base (± DP) células/μl	570 (380)	710 (360)
% doentes com EOS ≥150 células/μl	94,6	0
≥ 300 células/μl	74	100

ICS = corticosteróides inalados; FEV₁ = volume expiratório forçado no 1º segundo; ACQ-7-IA = Questionário de Controlo da Asma-7 Administrado pelo Entrevistador; PAQLQ(S)-IA = Questionário de Qualidade de Vida em Asma Pediátrica com Atividades Padronizadas-Administrado pelo Entrevistador; DA = dermatite atópica; RA = rinite alérgica; EOS = eosinófilos no sangue; FeNO = fração de óxido nítrico expirado

Dupilumab reduziu significativamente a taxa anual de acontecimentos de exacerbação de asma grave durante o período de tratamento de 52 semanas em comparação com o placebo na população com inflamação do tipo 2 e na população definida por eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/μl ou por FeNO na linha de base ≥ 20 ppb. Foram observadas melhorias clinicamente significativas na percentagem prevista do FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12. Foram também observadas melhorias para a ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA na semana 24 e foram mantidas na semana 52. Foram observadas maiores taxas de resposta para a ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA em comparação com o placebo na semana 24. Os resultados de eficácia para o estudo VOYAGE são apresentados na Tabela 21.

Na população com inflamação tipo 2, a mudança média de MQ em relação à linha de base no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 foi de 0,22 l no grupo dupilumab e 0,12 l no grupo placebo, com uma diferença média de MQ em relação ao placebo de 0,10 l (IC 95%: 0,04, 0,16). O efeito do tratamento foi mantido durante o período de tratamento de 52 semanas, com uma diferença média de MQ em relação ao placebo de 0,17 l (IC 95%: 0,09, 0,24) na semana 52.

Na população definida por eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/μl, a variação média da MQ em relação à linha de base no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 foi de 0,22 l no grupo dupilumab e 0,12 l no grupo placebo, com diferença média da MQ em relação ao placebo de 0,10 l (IC 95%: 0,03, 0,17). O efeito do tratamento foi mantido durante o período de tratamento de 52 semanas, com uma diferença média de MQ relativamente ao placebo de 0,17 l (IC 95%: 0,09, 0,26) na semana 52.

Em ambas as populações de eficácia primária, ocorreu uma rápida melhoria no FEF_{25-75%} e no FEV₁/CVF (o início de uma diferença foi observado já na semana 2) e mantido ao longo do período de tratamento de 52 semanas, ver Tabela 21.

Tabela 21: Taxa de exacerbações graves, variação média em relação à linha de base no FEV₁, taxas de resposta para a ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA no estudo VOYAGE

Tratamento	EOS ≥ 150 células/μl ou FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 células/μl			FeNO ≥ 20 ppb		
Taxa anual de exacerbações graves durante 52 semanas									
	N	Taxa (IC 95%)	Taxa Rácio (IC 95%)	N	Taxa (IC 95%)	Taxa Rácio (IC 95%)	N	Taxa (IC 95%)	Taxa Rácio (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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)	
Variação média desde a linha de base na percentagem do FEV₁ previsto na semana 12									
	N	Média de MQ Δ desde a linha de base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde a linha de base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde a linha de base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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	
Variação média desde a linha de base na percentagem do FEF 25-75% previsto na semana 12									
	N	Média de MQ Δ desde linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde a linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde a linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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	
Variação média desde a linha de base no FEV₁/FVC % na semana 12									
	N	Média de MQ Δ desde a linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde a linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde a linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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 na semana 24^a									
	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)

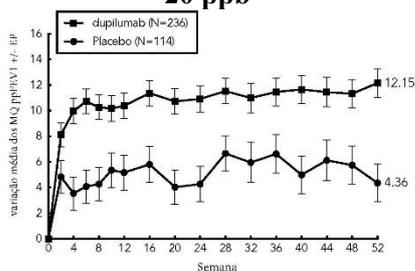
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82 ^g (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 ^f (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 ^g (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA na semana 24^a									
	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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 a taxa de resposta foi definida como uma melhoria da pontuação de 0,5 ou mais (escala de 0-6 para ACQ-7-IA e 1-7 para PAQLQ(S))									
^b valor p < 0,0001; ^c valor p < 0,001, ^d valor p < 0,01 (todos estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade); ^e valor p nominal < 0,0001, ^f valor p nominal < 0,01, ^g valor p nominal < 0,05									

Observaram-se melhorias significativas na percentagem prevista para FEV₁ no início da semana 2 e foram mantidas até à semana 52, no estudo VOYAGE.

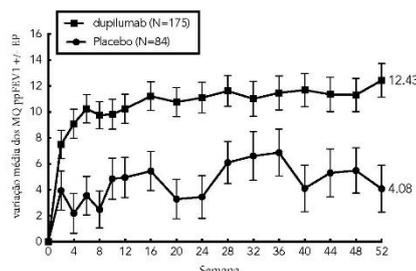
As melhorias na percentagem prevista para FEV₁ ao longo do tempo no estudo VOYAGE são apresentadas na Figura 4.

Figura 4: Variação média desde a linha de base na percentagem prevista para FEV₁ pré-broncodilatador (L) ao longo do tempo no estudo VOYAGE (eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 150 células/μl ou FeNO ≥ 20 ppb, eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/μl, e FeNO na linha de base ≥ 20 ppb)

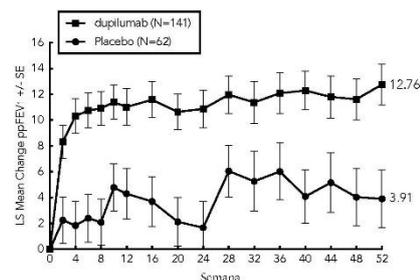
Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 150 células/μl ou FeNO ≥ 20 ppb



Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/μL



FeNO na linha de base ≥ 20 ppb



No estudo VOYAGE, na população com inflamação tipo 2, a média anual do número total de ciclos de corticosteroides sistémicos devido à asma foi reduzido em 59,3% em relação ao placebo (0,350 [IC 95%: 0,256, 0,477] versus 0,860 [IC 95%: 0,616, 1,200]). Na população definida por eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/μl, a média anual do número total de ciclos de corticosteroides sistémicos devido à asma foi reduzido em 66,0% em relação ao placebo (0,274 [IC 95%: 0,188, 0,399] versus 0,806 [IC 95%: 0,563, 1,154]).

O dupilumab melhorou o estado geral de saúde, medido pela Escala Analógica Visual da Qualidade de Vida Europeia de 5 Dimensões (EQ-VAS) tanto na população com inflamação do tipo 2 como na população com contagem de eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300

células/ μ l na semana 52; a diferença média de MQ em relação ao placebo foi de 4,73 (IC 95%: 1,18; 8,28) e 3,38 (IC 95%: -0,66; 7,43), respetivamente.

O dupilumab reduziu o impacto da asma dos doentes pediátricos na qualidade de vida do cuidador, tal como medida pelo Questionário da Qualidade de Vida da Asma Pediátrica em (PACQLQ) tanto na população com inflamação tipo 2 como na população com contagem de eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/ μ l na semana 52; a diferença média de MQ em relação ao placebo foi de 0,47 (IC 95%: 0,22; 0,72) e 0,50 (IC 95%: 0,21; 0,79), respetivamente.

Estudo de extensão a longo prazo (EXCURSION)

A eficácia de dupilumab, medida como objetivo secundário, foi avaliada em 365 doentes com asma pediátrica (6 a 11 anos de idade) no estudo de extensão a longo prazo (EXCURSION). Houve reduções sustentadas nas exacerbações que requereram hospitalização e/ou visitas às urgências e uma redução da exposição a corticosteroides sistémicos orais. Foram observadas melhorias sustentadas na função pulmonar através de múltiplos parâmetros, incluindo a percentagem do FEV₁ previsto, percentagem do FVC previsto, relação FEV₁/FVC prevista e percentagem do FEF 25-75% previsto. Além disso, 75% dos doentes alcançaram e/ou mantiveram a função pulmonar normal com a percentagem do FEV₁ pré-broncodilatador previsto $> 80\%$ no final do EXCURSION. A eficácia foi mantida no tratamento cumulativo com duração de até 104 semanas (VOYAGE e EXCURSION).

Eficácia clínica na rinosinusite crónica com polipose nasal (CRSwNP)

O programa de desenvolvimento da rinosinusite crónica com polipose nasal (CRSwNP) incluiu dois ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, em grupos paralelos, multicêntrico e controlados por placebo (SINUS-24 e SINUS-52) em 724 doentes com 18 anos ou mais de idade com utilização prévia de corticosteroides intranasais (INCS). Estes estudos incluíram doentes com CRSwNP grave, apesar da cirurgia sino-nasal prévia ao tratamento com / ou que não eram elegíveis para receber, corticosteroides sistémicos nos últimos 2 anos. O auxílio de corticosteroides sistémicos ou cirurgia foi permitido durante os estudos, a critério do investigador. Todos os doentes apresentaram evidência de opacificação sinusal na tomografia computadorizada de seios Lund MacKay (LMK) e 73 % a 90 % dos doentes apresentaram opacificação de todos os seios. Os doentes foram estratificados com base no histórico de cirurgia prévia e doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides (AINE-ERD)/asma comórbida.

Os objetivos co-primários de eficácia foram a alteração desde a linha de base até à semana 24 na pontuação de pólipos nasais endoscópicos bilaterais (NPS), conforme classificado por leitores centrais em ocultação, e a alteração desde a linha de base até à semana 24 na pontuação média de congestão/obstrução nasal em 28 dias (NC), conforme determinado por doentes que usam um diário. Para o NPS, os pólipos de cada lado do nariz foram classificados numa escala categórica (0 = sem pólipos; 1 = pequenos pólipos no meato médio que não atingem abaixo da borda inferior do corneto médio; 2 = pólipos que atingem abaixo da borda inferior do corneto médio; 3 = pólipos grandes atingindo a borda inferior do corneto inferior ou pólipos mediais ao corneto médio; 4 = pólipos grandes causando obstrução completa da cavidade nasal inferior). A pontuação total foi a soma das pontuações à direita e esquerda. A congestão nasal foi avaliada diariamente pelos sujeitos numa escala de gravidade categórica de 0 a 3 (0 = sem sintomas; 1 = sintomas ligeiros; 2 = sintomas moderados; 3 = sintomas graves).

As características demográficas e da linha de base destes 2 estudos são fornecidas na Tabela 22 abaixo.

Tabela 22: Demografia e características da linha de base dos estudos de CRSwNP

Parâmetro	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Idade média (anos) (DP)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% Homens	57,2	62,3
Duração média de CRSwNP (anos)(DP)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Doentes com ≥ 1 cirurgia prévia (%)	71,7	58,3
Doentes com utilização sistêmica de corticosteroides nos 2 anos anteriores (%)	64,9	80,1
Média bilateral endoscópica de NPS ^a (DP), intervalo 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Média congestão nasal (NC) pontuação ^a (DP) intervalo 0–3	2.35 (0.57)	2.43 (0.59)
Média CT de seios LMK pontuação ^a total (DP), intervalo 0–24	19.03 (4.44)	17.96 (3.76)
Pontuação média do teste do Olfato (UPSIT) pontuação ^a (DP), intervalo 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Pontuação ^a média de perda do olfato (AM), (DP) intervalo 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Média SNOT-22 pontuação ^a total (DP), intervalo 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Escala ^a média da gravidade da rinosinusite (EVA), (DP) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Média de eosinófilos sanguíneos (células/ μ l)(DP)	437 (333)	431 (353)
Média total IgE IU/ml (DP)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
História Médica Atópica (doença inflamatória tipo II) % No geral	75,4 %	82,4 %
Asma (%)	58,3	59,6
Média FEV ₁ (L)(DP)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Média FEV ₁ previsto em percentagem (%) (DP)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Pontuação ^a média ACQ-6 (DP)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^apontuações mais altas indicam maior gravidade da doença, exceto o UPSIT, onde pontuações mais altas indicam menor gravidade da doença; DP = desvio padrão; AM = manhã; NPS = pontuação de pólipos nasais; UPSIT = teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22; EVA = escala analógica visual; FEV₁ = volume expiratório forçado em 1 segundo; ACQ-6 = Questionário de Controle de Asma-6; AINE-ERD = doença respiratória exacerbada anti-inflamatório não esteroide/asma

Resposta Clínica (SINUS-24 e SINUS-52)

Os resultados para os objetivos primários e secundários nos estudos de CRSwNP são apresentados na Tabela 23.

Tabela 23: Resultados dos objetivos primários e secundários nos estudos de CRSwNP

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n=133)		Dupilumab 300mg Q2W (n=143)		Alteração média MQ vs. placebo (95%IC)	Placebo (n=153)		Dupilumab 300mg Q2W (n=295)		Diferença média dos MQ vs. placebo (95%IC)
Objetivos primários na semana 24										
Pontuações	Linha de Base Média	Alteração média MQ	Linha de Base Média	Alteração Média MQ		Linha de Base Média	Alteração média MQ	Linha de Base Média	Alteração média MQ	
NPS	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)
NC	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)
Resultados chave secundários na semana 24										
Pontuações	Linha de Base Média	Alteração média MQ	Linha de Base Média	Alteração Média MQ		Linha de Base Média	Alteração média MQ	Linha de Base Média	Alteração média MQ	
Resultado TC de seios 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)
Resultadototal de sintomas	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)
Perda de 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)

A redução na pontuação indica uma melhoria, exceto no UPSIT, em que um aumento é indicativo de melhoria.

A pontuação total de sintomas é um resultado composto da gravidade que consiste na soma dos sintomas diários de NC, perda de olfato e rinorreia anterior/posterior.

NC = congestão nasal; NPS = pontuação de pólipos nasais; LMK = resultado total do CT de Lund-MacKay; UPSIT = teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22; TSS = pontuação total de sintomas; EVA = escala analógica visual para rinossinusite (todos os valores de $p < 0,0001$ (todos estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade); nominais para EVA)

Os resultados do estudo SINUS-52 na semana 52 são apresentados na Tabela 24.

Tabela 24: Resultados da eficácia na semana 52 no estudo SINUS-52

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300mg Q2W (n=150)		Diferença média dos MQ vs. placebo (95%IC)	Dupilumab 300mg Q2W-Q4W (n=145)		Diferença média dos MQ vs. placebo (95%IC)
	Linha de base média	Alteração média MQ	Linha de base média	Alteração média MQ		Linha de base média	Alteração média MQ	
NPS	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)
NC	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)
Resultado TC de seios 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)
Resultado total de sintomas	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)
Perda de 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)

A redução na pontuação indica uma melhoria, exceto no UPSIT, em que um aumento é indicativo de melhoria.

A pontuação total de sintomas é um resultado composto de gravidade que consiste na soma dos sintomas diários de NC, perda de olfato e rinorreia anterior/posterior.

NC = congestão nasal; NPS = pontuação de pólipos nasais; LMK = resultado total de CT de Lund-MacKay; UPSIT = teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22; TSS = pontuação total de sintomas; EVA = escala analógica visual para rinossinusite

^avalores de $p < 0,0001$ (todos estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade);

^bvalor p nominal $< 0,0001$

Foi observada uma eficácia estatística e clinicamente significativas no SINUS-24 em relação à melhoria no resultado endoscópico bilateral do NPS na semana 24. No período pós-tratamento quando os doentes não estavam a utilizar dupilumab, o efeito do tratamento diminuiu ao longo do tempo (ver Figura 5a). Verificaram-se também resultados semelhantes no SINUS-52 na semana 24 e na semana 52, com uma melhoria progressiva ao longo do tempo (ver Figura 5b).

Figura 5. Alteração média dos MQ em relação à linha de base na pontuação de pólipos nasais bilaterais (NPS) na população –INUS-24 e SINUS-52 - ITT.

Figura 5a. SINUS-24

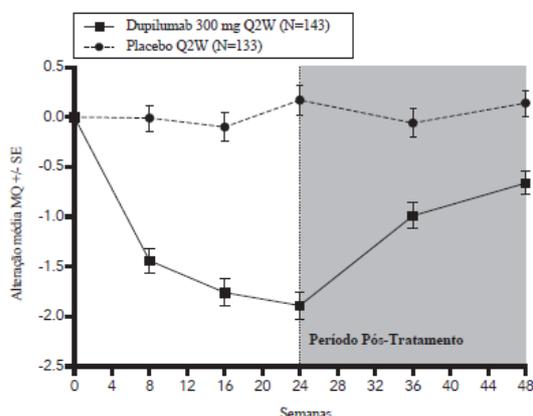
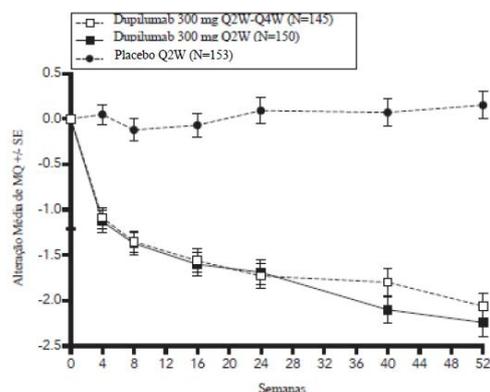


Figura 5b. SINUS-52



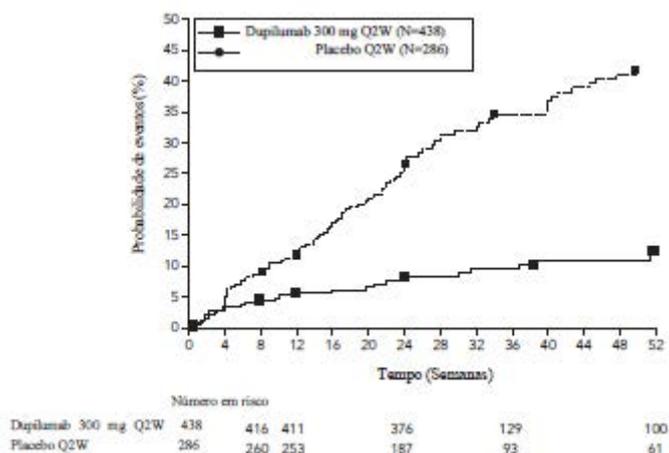
Em ambos os estudos, foram observadas melhorias significativas na NC e na gravidade da perda diária do olfato desde a primeira avaliação na semana 4. A diferença média dos MQ para NC na semana 4 no grupo dupilumab versus placebo foi de -0,41 (IC 95%: -0,52, -0,30) no SINUS-24 e -0,37 (IC 95 %: -0,46, -0,27) no SINUS-52. A diferença média de MQ para perda de olfato na semana 4 no grupo dupilumab versus placebo foi de -0,34 (IC 95%: -0,44, -0,25) no SINUS-24 e -0,31 (IC 95 %: -0,41, -0,22) no SINUS -52. Observou-se uma redução na proporção de doentes com anosmia no SINUS-24 e SINUS-52. No início do estudo, 74 % a 79 % dos doentes apresentavam anosmia, que foi reduzida para 24 % no SINUS-24 e 30 % no SINUS-52 na semana 24, em comparação com nenhuma alteração no placebo. Observou-se uma melhoria no pico de fluxo inspiratório nasal (NPIF) no SINUS-24 e SINUS-52 na semana 24. A diferença média de MQ no grupo dupilumab versus placebo foi de 40,4 l/min (IC95 %: 30,4, 50,4) e 36,6 l/min (IC 95 %: 28,0, 45,3), respetivamente.

Entre os doentes com resultados EVA de rinossinusite > 7 no início do estudo, uma percentagem maior de doentes alcançou EVA ≤ 7 no grupo dupilumab em comparação com o grupo placebo (83,3 % versus 39,4 % no SINUS-24 e 75,0% versus 39,3 % no SINUS-52) na semana 24.

Na análise combinada ajustada à multiplicidade pré-específica de dois estudos, o tratamento com dupilumab resultou numa redução significativa da utilização de corticosteroides sistémicos e na necessidade de cirurgia sino-nasal versus placebo (FC de 0,24; IC95%: 0,17, 0,35) (ver Figura 6). A proporção de doentes que necessitaram de corticosteroides sistémicos foi reduzida em 74 % (HR de 0,26; IC 95 %: 0,18, 0,38). O número total de ciclos de corticosteroides sistémicos por ano foi reduzido em 75 % (RR de 0,25; IC 95%: 0,17, 0,37). A dose total média anual prescrita por indivíduo de corticosteroides sistémicos (em mg) durante o período de tratamento foi 71 % menor no grupo combinado de dupilumab em comparação com o grupo combinado de placebo (60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg, respetivamente). A proporção

de doentes que necessitaram de cirurgia foi reduzida em 83 % (HR de 0,17; IC 95 %: 0,07, 0,46).

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para o tempo até à primeira utilização de corticosteroides sistémicos e/ou cirurgia sino-nasal durante o período de tratamento – população [SINUS-24 e SINUS-52 reunidos]



Os efeitos do dupilumab nos objetivos primários de NPS e congestão nasal e no objetivo secundário principal do resultado da tomografia computadorizada do seio LMK foram consistentes em doentes com cirurgia prévia e sem cirurgia prévia.

Em doentes com asma comórbida, foram observadas melhorias significativas no FEV₁ e no ACQ-6 na semana 24, independentemente dos níveis basais de eosinófilo no sangue. A variação média dos MQ combinada em relação à linha de base no FEV₁ na semana 24 para o dupilumab 300 mg Q2W foi de 0,14 vs -0,07 l para o placebo, para uma diferença de 0,21 L (IC 95%: 0,13, 0,29). Além disso, foram observadas melhorias no FEV₁ desde a primeira avaliação posterior à linha de base, na semana 8 no SINUS-24 e na semana 4 no SINUS-52. Melhorias no ACQ-6 em doentes com asma comórbida foram observadas em ambos os estudos. A resposta foi definida como uma melhoria na pontuação de 0,5 ou mais. A diferença média dos MQ no grupo dupilumab versus placebo na semana 24 foi de -0,76 (IC 95%: -1,00 a -0,51) no SINUS-24 e -0,94 (IC 95%: -1,19, -0,69) no SINUS-52.

A taxa de resposta do ACQ-6 para dupilumab 300 mg Q2W para SINUS-24 na semana 24 foi de 56 % versus 28 % no placebo (odds-ratio 3,17; IC 95 %: 1,65, 6,09). A taxa de resposta do ACQ-6 para dupilumab 300 mg Q2W para SINUS-52 foi de 46 % versus 14 % de placebo na semana 52 (odds-ratio 7,02; IC 95 %: 3,10, 15,90).

Em doentes com NSAID-ERD, os efeitos do dupilumab nos objetivos primários para NPS e NC e no objetivo secundário principal do resultado da tomografia computadorizada do seio LMK foram consistentes com os observados na população geral de CRSwNP

Eficácia clínica no Prurigo Nodular (PN)

O programa de desenvolvimento do prurigo nodular (PN) incluiu dois estudos aleatorizados de 24 semanas, com dupla ocultação, controlados por placebo, multicêntricos, de grupos paralelos (PRIME e PRIME2) em 311 doentes com idade igual ou superior a 18 anos com NP moderada a grave, definida como prurido grave (WI-NRS \geq 7 numa escala de 0 a 10) e maior ou igual a 20 lesões nodulares, cuja doença não tenha sido adequadamente controlada com terapêuticas

tópicas prescritas ou quando essas terapêuticas não tenham sido aconselhadas. PRIME e PRIME2 avaliaram o efeito de dupilumab na melhoria do prurido, bem como o seu efeito nas lesões PN, Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) e dor cutânea.

Nestes dois estudos, os doentes receberam 600 mg de dupilumab subcutâneo (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguido de 300 mg em semanas alternadas durante 24 semanas, ou placebo correspondente.

Nestes estudos, a idade média foi de 49,5 anos, o peso médio foi de 71,3 kg, 65,3% dos doentes eram do sexo feminino, 56,6% eram caucasianos, 6,1% eram negros, e 34,1% eram asiáticos. Na linha de base, a média de WI-NRS era 8,5, 66,3% tinha 20 a 100 nódulos (moderados), 33,7% tinha mais de 100 nódulos (graves), 99,7% receberam previamente terapêuticas tópicas, 12,5% receberam previamente corticosteroides sistémicos, 20,6% receberam previamente imunossuppressores sistémicos não esteroides, e 4,5% receberam previamente gabapentinoides. Onze por cento dos doentes estavam a tomar doses estáveis de antidepressivos na linha de base e foram instruídos a continuar a tomar estes medicamentos durante o estudo. 43.4% tinham antecedentes de atopia (definida como tendo antecedentes médicos de DA, rinite/rinoconjuntivite, asma, ou alergia alimentar).

O WI-NRS é composto por um único item, classificado numa escala de 0 (“sem prurido”) a 10 “pior prurido imaginável”). Foi pedido aos participantes que classificassem a intensidade do seu pior prurido (comichão) nas últimas 24 horas, utilizando esta escala. A IGA PN-S é uma escala que mede o número aproximado de nódulos utilizando uma escala de 5 pontos de 0 (ligeiro) a 4 (grave).

O objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes com melhoria (redução) no WI-NRS por ≥ 4 . Os principais objetivos secundários incluíram a proporção de participantes com IGA PN-S 0 ou 1 (o equivalente a 0-5 nódulos).

Os resultados de eficácia para PRIME e PRIME2 são apresentados na Tabela 25 e nas Figuras 7 e 8.

Tabela 25 – Resultados dos objetivos primários e secundários no PRIME e PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (n=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Diferença (IC de 95%) para Dupilumab vs. Placebo	Placebo (n=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Diferença (IC de 95%) para Dupilumab vs. Placebo
Proporção de doentes com melhoria (redução) de WI-NRS por ≥ 4 pontos da linha de base na semana 24 (objetivo primário no PRIME) ^b	18,4%	60,0%	42,7% (27,76; 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06; 56,08)

Proporção de doentes com melhoria (redução) de WI-NRS por ≥ 4 pontos da linha de base na semana 12 (objetivo primário no PRIME2) ^b	<u>15,8%</u> ^a	<u>44,0%</u> ^a	<u>29,2% (14,49; 43,81)</u> ^a	<u>22,0%</u>	<u>37,2%</u>	<u>16,8% (2,34; 31,16)</u>
Proporção de doentes com IGA PN-S 0 ou 1 na semana 24. ^b	<u>18,4%</u>	<u>48,0%</u>	28,3% (13,41; 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37; 45,22)
Proporção de doentes tanto na melhoria (redução) de WI-NRS por ≥ 4 pontos da linha de base na semana 24 como um IGA PN-S 0 ou 1 na semana 24 ^b	9,2%	38,7%	29,6% (16,42; 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09; 37,86)
% de alteração da linha de base de WI-NRS na semana 24 (EP)	-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)
Alteração da linha de base de DLQI na semana 24 (EP)	-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)
Alteração da linha de base da dor cutânea-NRS na semana 24 (EP) ^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)
Alteração da linha de base de HADS na semana 24 (EP) ^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)

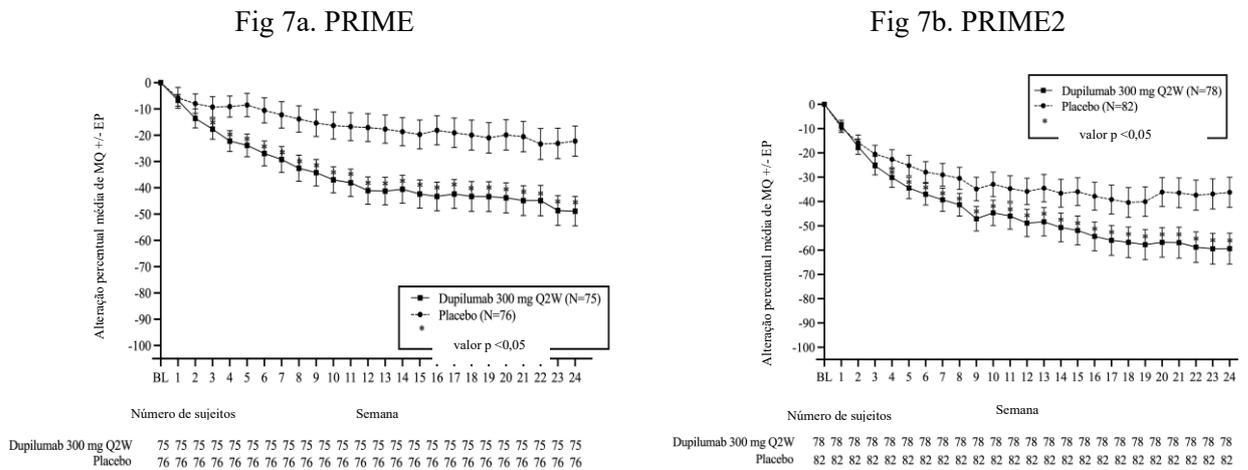
^a Não ajustado para a multiplicidade no PRIME.

^b Os sujeitos que receberam tratamento de resgate mais cedo ou que tinham dados em falta, foram considerados como não-respondedores.

° Os sujeitos que receberam tratamento de resgate mais cedo ou que interromperam o tratamento devido à falta de eficácia, foram imputados utilizando a pior observação realizada; outros dados em falta foram imputados utilizando imputação múltipla.
EP = objetivo secundário

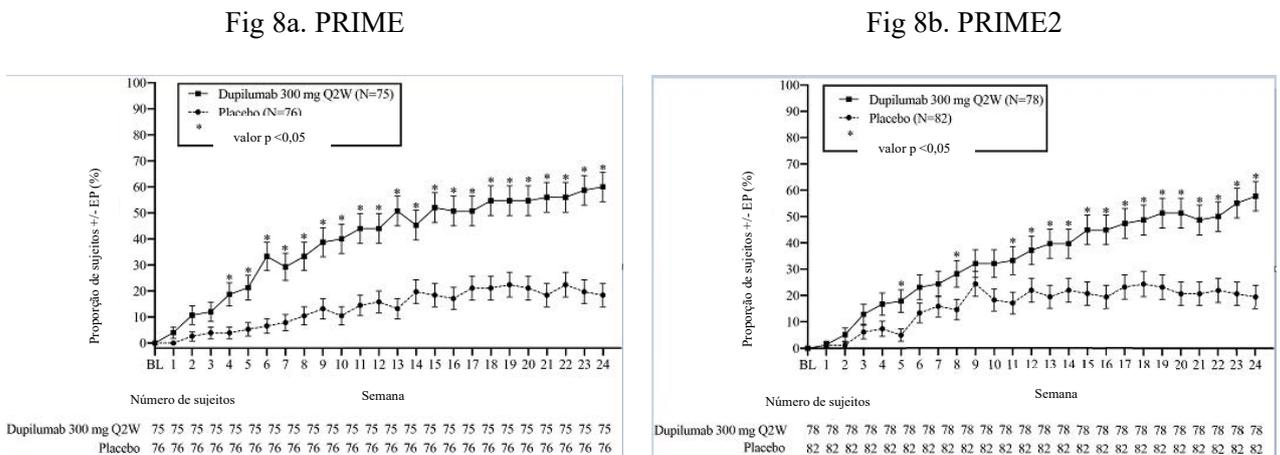
O início de ação na alteração da linha de base de WI-NRS, definido como o primeiro ponto temporal em que a diferença em relação ao placebo foi e permaneceu significativa (nominal $p < 0,05$) na média mensal de WI-NRS diário, foi observado já na semana 3 no PRIME (Figura 7a) e na semana 4 no PRIME2 (Figura 7b).

Figura 7. Alteração percentual média de MQ desde a linha de base de WI-NRS no PRIME e PRIME2 até à semana 24.



Uma maior proporção de doentes registou melhorias de WI-NRS de ≥ 4 pontos da linha de base pelas semanas 4 e 11 no grupo dupilumab, em comparação com o grupo placebo no PRIME (Figura 8a valor p nominal $< 0,007$) e PRIME2 (Figura 8b valor p nominal $< 0,013$), respetivamente, e esta diferença permaneceu significativa durante todo o período de tratamento.

Figura 8. Proporção de doentes com melhorias de WI-NRS ≥ 4 ao longo do tempo no PRIME e PRIME2



Os efeitos do tratamento em subgrupos (idade, género, com ou sem historial médico de atopia, e tratamento prévio, incluindo imunossuppressores) no PRIME e PRIME2 foram consistentes com os resultados na população global do estudo.

Uma vez que o tratamento foi interrompido após 24 semanas, houve uma indicação de recorrência de sinais e sintomas dentro do período de seguimento de 12 semanas.

Eficácia clínica na esofagite eosinofílica (EoE)

O programa de desenvolvimento da esofagite eosinofílica (EoE) incluiu um protocolo de três partes (TREET) que consiste em dois estudos de tratamento de 24 semanas, aleatorizados, com dupla ocultação, de grupos paralelos, multicêntricos, controlados por placebo, separadamente (TREET Parte A e TREET Parte B) em doentes adultos e pediátricos dos 12 aos 17 anos de idade, excluindo doentes <40 kg. Nas Partes A e B do TREET, todos os doentes inscritos deveriam ter falhado com a terapêutica medicamentosa convencional (inibidores da bomba de protões), 74% foram tratados com outra terapêutica medicamentosa convencional (corticosteroides tópicos deglutidos) antes da inclusão. No TREET Parte B, 49% dos doentes estavam inadequadamente controlados, intolerantes ou contraindicados ao tratamento com corticosteroide tópico deglutido. Em ambas as partes, os doentes deveriam ter ≥ 15 eosinófilos intraepiteliais por campo de alta potência (eos/hpf) após um programa de pelo menos 8 semanas de um inibidor de bomba de protões (IBP) de alta dose antes ou durante o período de triagem e uma pontuação do Questionário de Sintomas de Disfagia (DSQ) ≥ 10 numa escala de 0 a 84. Os doentes foram estratificados com base na idade no momento da visita de triagem (12 a 17 anos de idade versus 18 anos ou mais) e uso de IBP na randomização. A TREET Parte A foi realizada primeiro. O TREET Parte B foi aberto após a conclusão do registo no TREET Parte A. Os doentes que completaram as 24 semanas do período de tratamento de dupla ocultação nas Partes A ou B tiveram a opção de se inscrever num estudo de extensão de tratamento ativo de 28 semanas (TREET Parte C).

Na Parte A, um total de 81 doentes, dos quais 61 eram adultos e 20 eram doentes pediátricos dos 12 aos 17 anos de idade, foram aleatorizados para receber 300 mg de dupilumab semanalmente (N=42) ou placebo (N=39). Na Parte B, um total de 240 doentes, dos quais 161 eram adultos e 79 eram doentes pediátricos dos 12 aos 17 anos de idade, foram aleatorizados para receber 300 mg de dupilumab semanalmente (N=80), 300 mg de dupilumab a cada duas semanas (N = 81; o regime de dosagem de 300 mg a cada duas semanas não é aprovado para EoE) ou placebo (N = 79). Na Parte C, todos os doentes que participaram anteriormente na Parte A receberam 300 mg de dupilumab (N=77) todas as semanas. Dos doentes que participaram anteriormente na Parte B, 111 receberam dupilumab 300 mg todas as semanas na Parte C. O resgate com corticosteroides tópicos sistémicos e/ou ingeridos ou dilatação esofágica de emergência foi permitido durante o estudo, a critério do investigador.

Na Parte A, um total de 74,1% dos doentes inscritos tinha história de uso prévio de corticosteroides tópicos deglutidos para o tratamento de EoE e 43,2% tinham história de dilatação esofágica prévia. Na Parte B, um total de 73,3% dos doentes inscritos tinha história de uso prévio de corticosteroides tópicos deglutidos para o tratamento de EoE e 35,4% tinham história de dilatação esofágica prévia.

Os objetivos de eficácia coprimários em ambos os ensaios foram a proporção de doentes que atingiram a remissão histológica definida como pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos de ≤ 6 eos/hpf na semana 24 e a mudança absoluta na pontuação DSQ relatada pelo doente desde o início até à semana 24. Os objetivos secundários incluíram alteração desde a linha de base no seguinte: alteração percentual na contagem máxima de eosinófilos intraepiteliais esofágicos (eos/hpf), alteração absoluta na pontuação média do sistema de pontuação histológica (EoEHSS), alteração absoluta na pontuação média do estágio do EoEHSS, absoluta alteração na pontuação de referência *EoE-Endoscopic* (EoE-EREFS) e

proporção de doentes que atingiram o pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos de <15 eos/hpf.

As características demográficas e de linha de base de TREET Partes A e B são fornecidas na Tabela 26.

Tabela 26 – Demografia e características da linha de base (TREET Partes A e B)

Parâmetro	TREET PARTE A (N=81)	TREET PARTE A (N=240)
Idade (anos) média (DP)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% Homens	60,5	63,8
% Caucasianos	96,3	90,4
Peso (kg), média (DP)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
IMC (kg/m ²), média (DP)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Duração de EE (anos), média (DP)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Uso prévio de esteroides tópicos ingeridos (%)	74,1	73,3
Dilatações esofágicas prévias (%)	43,2	35,4
Uso de IBP na randomização (%)	67,9	72,5
Dieta de eliminação de alimentos na triagem (%)	40,7	37,1
DSQ (0-84 ^a), média (SD)	33,6 (12,4)	26,7 (11,2)
Contagem máxima de EOS intraepitelial esofágico de 3 regiões, média (DP)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Contagem média de EOS intraepitelial esofágico de 3 regiões, média (DP)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Pontuação da nota EoEHSS [0-3 ^a], média (DP)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Pontuação do estágio EoEHSS [0-3 ^a], média (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Pontuação total EREFS [0-18a], média (DP)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^apontuações mais altas indicam maior gravidade da doença
DP = desvio padrão

Os resultados para TREET Partes A e B são apresentados na Tabela 27.

Tabela 27: Resultados de eficácia de dupilumab na semana 24 em doentes com 12 anos de idade ou mais com EoE (TREET Partes A e B)

	TREET Parte A			TREET Parte B		
	Dupilumab 300 mg QW N=42	Placebo N=39	Diferença vs. Placebo (95% IC)^d	Dupilumab 300 mg QW N=80	Placebo N=79	Diferença vs. Placebo (95% IC)^d
Objetivos co-primários						

Proporção de doentes que alcançaram remissão histológica (contagem máxima de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤ 6 eos/hpf), n (%)	<u>25</u> (59,5)	<u>2</u> (5,1)	<u>55,3</u> (39,58; 71,04)	<u>47</u> (58,8)	<u>5</u> (6,3)	<u>53,5</u> (41,20;65,79)
Alteração absoluta da linha de base na pontuação do DSQ (0-84a), média LS (EP)	<u>-21,92</u> (2,53)	<u>-9,60</u> (2,79)	<u>-12,32</u> (-19,11; -5,54)	<u>-23,78</u> (1,86)	<u>-13,86</u> (1,91)	<u>-9,92</u> (-14,81,-5,02)
Objetivos secundários						
Alteração percentual desde a linha de base na contagem máxima de eosinófilos intraepiteliais esofágicos, média LS (EP)	-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)
Alteração absoluta da linha de base na pontuação média do EoEHSS (0-3 ^b), média LS (EP)	-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)
Alteração absoluta da linha de base na pontuação média do estágio EoEHSS (0-3b), média LS (EP)	-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)

Alteração absoluta da linha de base em EoE-EREFS (0-18c), média LS (EP)	-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)
Proporção de doentes que atingiram o pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos <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)

^aAs pontuações totais do DSQ quinzenal variam de 0 a 84; pontuações mais altas indicam maior frequência e gravidade da disfagia

^bas pontuações EoEHSS variam de 0 a 3; pontuações mais altas indicam maior gravidade e extensão das anormalidades histológicas

^cAs pontuações gerais do EoE-EREFS variam de 0 a 18; pontuações mais altas indicam piores inflamatórios encontrados e de remodelação endoscópica

^dDiferença média de LS para objetivos contínuos e diferença absoluta em proporções para objetivos categóricos

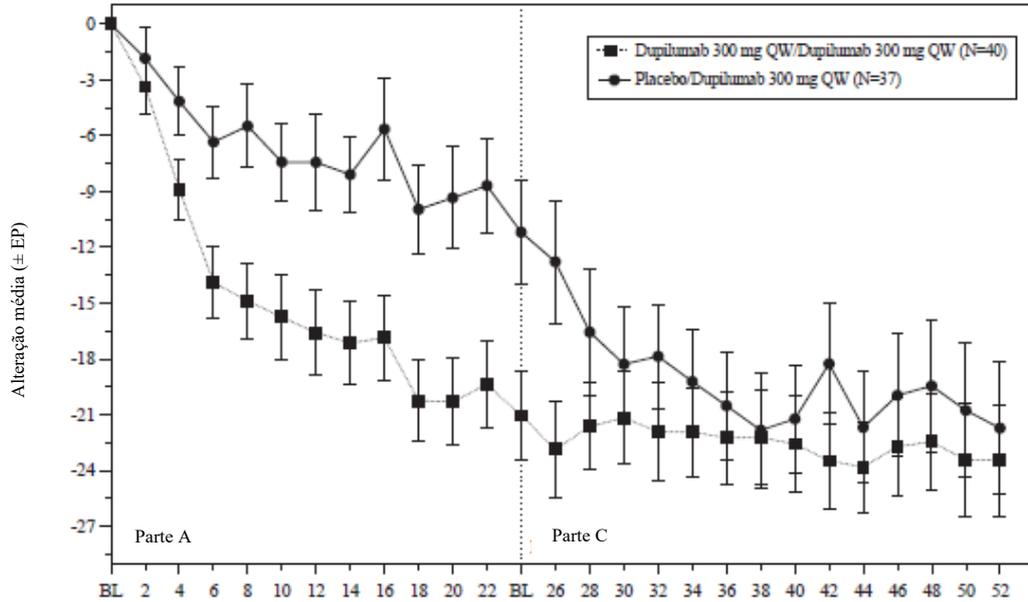
Os resultados de eficácia para os objetivos secundários principais e co-primários no subgrupo de corticosteroides tópicos deglutidos anteriormente e em doentes inadequadamente controlados, intolerantes ou contraindicados a corticosteroides tópicos deglutidos foram consistentes com a população geral.

Nas Partes A e B, uma proporção maior de doentes aleatorizados para dupilumab alcançou remissão histológica (contagem máxima de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤ 6 eos/hpf) em comparação com placebo. A proporção de doentes com remissão histológica observada após 24 semanas de tratamento na Parte A e B foi mantida por 52 semanas na Parte C. Da mesma forma, outras melhorias histológicas e endoscópicas foram mantidas por 52 semanas.

O tratamento com dupilumab também resultou numa melhoria significativa na alteração média de LS na pontuação do DSQ em comparação com o placebo já na semana 4 e foi mantida até à semana 24. A eficácia na parte C foi semelhante aos resultados observados nas Partes A e B,

com uma melhoria contínua para DSQ até 52 semanas (TREET Parte A e C, Figura 9 e TREET Partes B e C Figura 10).

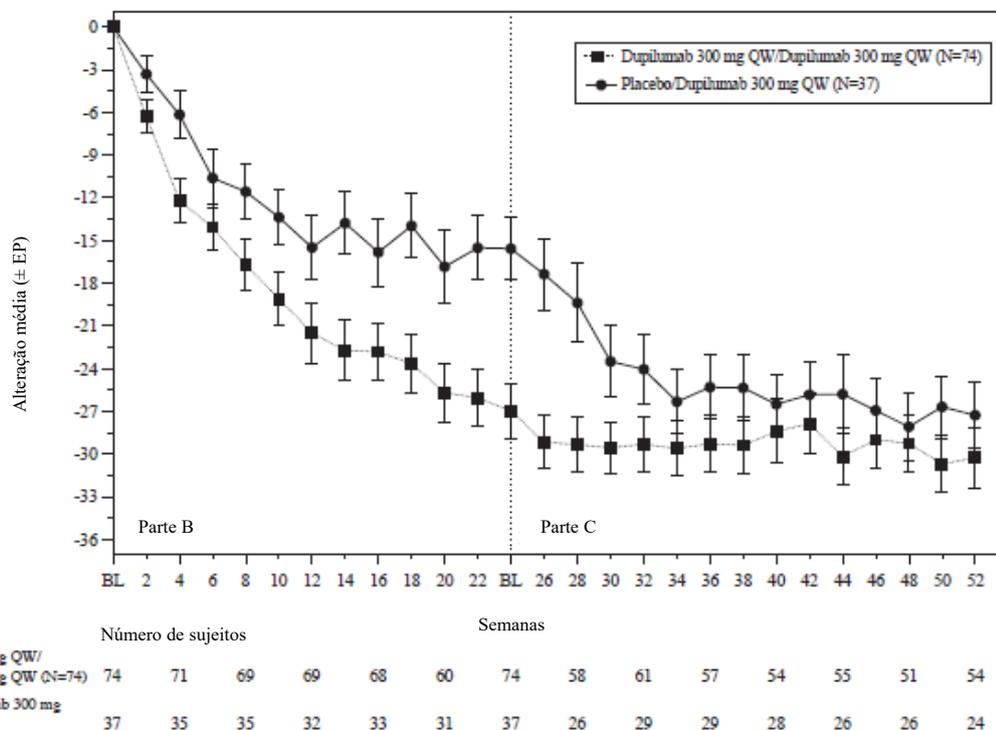
Figura 9: Alteração média de LS desde a linha de base na pontuação do DSQ ao longo do tempo em doentes de 12 anos de idade ou mais com EoE (TREET Parte A e C)



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

Todos os valores observados foram utilizados independentemente da utilização do tratamento de resgate.

Figura 10: Alteração média desde a linha de base na pontuação do DSQ ao longo do tempo em doentes com 12 anos de idade ou mais com EoE (TREET Partes B e C)



Todos os valores observados foram utilizados independentemente da utilização do tratamento de resgate.

Consistente com a melhoria na pontuação total do DSQ nas Partes A e B do TREET, melhorias nominalmente significativas foram observadas na semana 24 em comparação com placebo na dor relacionada à disfagia (pontuação de dor do DSQ), qualidade de vida relacionada à saúde (EoE-IQ) e frequência de outros sintomas não disfágicos (EoE-SQ).

População pediátrica

Dermatite atópica

A segurança e a eficácia do dupilumab foram estabelecidas em doentes pediátricos com 6 meses de idade ou mais com dermatite atópica. A utilização de dupilumab nesta faixa etária é suportada pelo estudo AD-1526, que incluiu 251 adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos com dermatite atópica moderada a grave, pelo estudo AD-1652, que incluiu 367 doentes pediátricos com idades compreendidas entre 6 e 11 anos com dermatite atópica grave, e pelo estudo AD-1539 que incluiu 162 crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 5 anos com dermatite atópica moderada a grave (125 das quais tinham dermatite atópica grave). A utilização a longo prazo é suportada pelo estudo AD-1434, que incluiu 823 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 meses e os 17 anos, incluindo 275 adolescentes, 368 crianças dos 6 aos 11 anos de idade, e 180 crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade. A segurança e eficácia foram geralmente consistentes entre crianças dos 6 meses aos 5 anos, dos 6 aos 11 anos, adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade) e doentes adultos com dermatite atópica (ver seção 4.8). A segurança e eficácia em doentes pediátricos com <6 meses de idade com dermatite atópica não foram estabelecidas.

Asma

Um total de 107 adolescentes com idade entre 12 e 17 anos com asma moderada a grave foram incluídos no estudo QUEST e receberam 200 mg (N = 21) ou 300 mg (N = 18) de dupilumab

(ou placebo correspondente 200 mg [N = 34] ou 300 mg [N = 34]) em semanas alternadas. A eficácia em relação às exacerbações da asma grave e à função pulmonar foi observada em adolescentes e adultos. Para ambas as doses de 200 mg e 300 mg em semanas alternadas, foram observadas melhorias significativas no FEV₁ (alteração média de MQ desde o início do estudo na semana 12) (0,36 L e 0,27 l, respetivamente). Para a dose de 200 mg em semanas alternadas, os doentes tiveram uma redução na taxa de exacerbações graves que foi consistente com os adultos. A segurança e a eficácia em doentes pediátricos (<12 anos de idade) com asma grave não foram estabelecidas. O perfil de segurança em adolescentes foi de forma geral semelhante ao dos adultos.

Um total de 89 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos com asma moderada a grave foram incluídos no estudo aberto de longo prazo (TRAVERSE). Neste estudo, a eficácia foi medida como um parâmetro secundário, foi semelhante aos resultados observados nos estudos principais e foi sustentado até às 96 semanas.

Um total de 408 crianças com idades compreendidas entre 6 e 11 anos com asma moderada a grave foi incluído no estudo VOYAGE, que avaliou doses de 100 mg Q2W e 200 mg Q2W. A eficácia de dupilumab 300 mg Q4W em crianças dos 6 aos 11 anos é extrapolada a partir da eficácia de 100 mg e 200 mg Q2W no estudo VOYAGE e 200 mg e 300 mg Q2W em adultos e adolescentes (QUEST). Os doentes que completaram o período de tratamento do estudo VOYAGE puderam participar no estudo de extensão aberto (EXCURSION). Dezoito doentes (\geq 15 kg a < 30 kg) de um total de 365 doentes foram expostos a 300 mg Q4W neste estudo, e o perfil de segurança foi semelhante ao observado no estudo VOYAGE. A segurança e a eficácia em doentes pediátricos < 6 anos de idade com asma não foram estabelecidas.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com dupilumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica com asma (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). A Agência Europeia de Medicamentos renunciou à obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com dupilumab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da polipose nasal (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). As obrigações relacionadas com os planos de investigação pediátrica para a dermatite atópica foram cumpridas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do dupilumab é semelhante em doentes com dermatite atópica, asma, CRSwNP, PN e EoE.

Absorção

Após uma dose subcutânea (SC) única de 75-600 mg de dupilumab em adultos, a mediana do tempo até à concentração sérica máxima (t_{max}) foi de 3-7 dias. Calcula-se que a biodisponibilidade absoluta de dupilumab após uma dose SC é semelhante em doentes com DA, asma, CRSwNP e EoE, no intervalo de 61 % a 64 %, conforme determinado por uma análise de farmacocinética (FC) populacional.

As concentrações de estado estacionário foram alcançadas na semana 16, após a administração de uma dose inicial de 600 mg e de uma dose de 300 mg em semanas alternadas ou uma dose de 300 mg em semanas alternadas sem a administração de uma dose de carga. Nos ensaios clínicos, as concentrações mínimas no estado estacionário médias \pm DP variaram entre 60,3 \pm 35,1 mcg/ml e 81,5 \pm 43,9 mcg/ml para 300 mg administrados Q2W, de 172 \pm 76,6 mcg/ml para 195 \pm 71,7 mcg/ml para 300 mg administrados semanalmente e de 29,2 \pm 18,7 a 36,5 \pm 22,2 mcg/ml para 200 mg administrados Q2W.

Distribuição

Foi calculado um volume de distribuição para o dupilumab de cerca de 4,6 L pela análise de FC populacional, indicando que o dupilumab é distribuído principalmente no sistema vascular.

Biotransformação

Não foram realizados estudos específicos do metabolismo, porque o dupilumab é uma proteína. É de esperar que o dupilumab se degrade em péptidos pequenos e aminoácidos individuais.

Eliminação

A eliminação do dupilumab é mediada por vias paralelas lineares e não lineares. Para concentrações mais elevadas, a eliminação do dupilumab ocorre principalmente através de uma via proteolítica não saturável, ao passo que, para concentrações mais baixas, predomina a eliminação saturável não linear mediada pelo alvo IL-4R α .

Após a última dose de estado estacionário de 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W, ou 200 mg Q4W de dupilumab, a mediana do tempo para ficarem abaixo do limite de deteção inferior, calculada pela análise de FC populacional, variaram de 9-13 semanas em adultos e adolescentes e são aproximadamente 1,5 vezes e 2,5 vezes mais longas em doentes pediátricos de 6 a 11 anos e em doentes pediátricos com menos de 6 anos de idade, respetivamente.

Linearidade/não linearidade

Devido a uma depuração não linear, a exposição ao dupilumab, medida pela área sob a curva da concentração-tempo, aumenta com a dose de uma forma superior a proporcional à dose, após doses SC únicas variando entre 75 mg e 600 mg.

Populações especiais

Sexo

Não se constatou que o sexo estivesse associado a qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistémica ao dupilumab, determinada pela análise da FC populacional.

Doentes idosos

Dos 1539 doentes com dermatite atópica, incluindo doentes com dermatite atópica das mãos e pés expostos a dupilumab num estudo de Fase 2 de intervalo de dose ou em estudos de Fase 3 controlados por placebo, um total de 71 tinha idade igual ou superior a 65 anos. Embora não tenham sido observadas diferenças em termos de segurança ou eficácia entre os doentes mais velhos e os mais jovens adultos com dermatite atópica, o número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não é suficiente para determinar se estes respondem de forma diferente dos doentes mais jovens.

Não se constatou que a idade estivesse associada a qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistémica ao dupilumab, determinada pela análise da FC populacional. Contudo, apenas foram incluídos 61 doentes com mais de 65 anos de idade nesta análise.

Dos 1977 doentes com asma expostos ao dupilumab, um total de 240 doentes tinha 65 anos ou mais e 39 doentes tinham 75 anos ou mais. A eficácia e segurança nesta faixa etária foram semelhantes à população total do estudo.

Foram expostos apenas 79 doentes com mais de 65 anos com CRSwNP ao dupilumab, destes doentes 11 tinham 75 anos ou mais.

Dos 152 doentes com PN expostos ao dupilumab, um total de 37 tinham idade igual ou superior a 65 anos. Um total de 8 doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos. A eficácia e segurança nestas faixas etárias foram semelhantes à população global do estudo.

Houve apenas 2 doentes com mais de 65 anos com EoE expostos ao dupilumab.

Raça

Não se constatou que a raça estivesse associada a qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistémica ao dupilumab, determinada pela análise da FC populacional.

Compromisso hepático

Não é de esperar que o dupilumab, sendo um anticorpo monoclonal, sofra eliminação hepática significativa. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do dupilumab.

Compromisso renal

Não é de esperar que o dupilumab, sendo um anticorpo monoclonal, sofra eliminação renal significativa. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do dupilumab. A análise da FC populacional não identificou a insuficiência renal ligeira ou moderada como tendo uma influência clinicamente significativa na exposição sistémica ao dupilumab. Estão disponíveis dados muito limitados sobre doentes com insuficiência renal grave.

Peso corporal

As concentrações mínimas de dupilumab eram inferiores em indivíduos com peso corporal mais elevado, sem impacto significativo na eficácia. Nos estudos clínicos para CRSwNP, apenas 6 doentes expostos ao dupilumab apresentaram um peso corporal \geq a 130 kg.

População pediátrica

Dermatite atópica

Com base na análise farmacocinética da população, a idade não afetou a depuração de dupilumab em adultos e em doentes pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade. Em doentes pediátricos dos 6 meses aos 5 anos de idade, a eliminação aumentou com a idade, mas é acomodada no regime de dose recomendada.

A farmacocinética de dupilumab em doentes pediátricos (< 6 meses de idade) ou peso corporal < 5 kg com dermatite atópica não foi estudada.

Para adolescentes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica que receberam uma dosagem em semanas alternadas (Q2W) com 200 mg (< 60 kg) ou 300 mg (\geq 60 kg), a concentração média \pm DP no estado estacionário de dupilumab foi de 54,5 \pm 27,0 mcg/ml.

Para crianças de 6 a 11 anos de idade com dermatite atópica que receberam uma dosagem a cada quatro semanas (Q4W) de 300 mg (\geq 15 kg) em AD-1652, a concentração média \pm DP no estado estacionário foi de 76,3 \pm 37,2 mcg/ml. Na semana 16 em AD-1434 em crianças de 6 a 11 anos de idade que iniciaram a dosagem a cada quatro semanas (Q4W) com 300 mg (\geq 15 kg), e cuja dose foi aumentada para a dosagem em semanas alternadas (Q2W) com 200 mg (\geq 15 a <60 kg) ou 300 mg (\geq 60 kg), a média \pm DP da concentração mínima no estado estacionário foi de 108 \pm 53,8 mcg/ml. Para crianças de 6 a 11 anos de idade que receberam 300 mg Q4W, as doses iniciais de 300 mg nos dias 1 e 15 produziram exposição em estado estacionário semelhante à dose inicial de 600 mg no dia 1, com base em simulações de farmacocinética.

Para crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica a receber a cada quatro semanas (Q4W) 300 mg (≥ 15 a < 30 kg) ou 200 mg (≥ 5 a < 15 kg), a média \pm DP da concentração em estado estacionário foi de $110 \pm 42,8$ mcg/mL e de $109 \pm 50,8$ mcg/mL, respetivamente.

Asma

A farmacocinética do dupilumab em doentes pediátricos (< 6 anos de idade) com asma não foi estudada.

Foram incluídos no estudo QUEST um total de 107 adolescentes com asma com idades entre os 12 e 17 anos. A concentração média \pm DP de dupilumab no estado estacionário foi de $107 \pm 51,6$ mcg/ml e $46,7 \pm 26,9$ mcg/ml, respetivamente, para 300 mg ou 200 mg administrados em semanas alternadas. Não foi observada nenhuma diferença farmacocinética relacionada com a idade em doentes adolescentes após a correção do peso corporal.

No estudo VOYAGE, a farmacocinética do dupilumab foi investigada em 270 doentes com asma moderada a grave após administração subcutânea de 100 mg Q2W (para 91 crianças com peso < 30 kg) ou de 200 mg Q2W (para 179 crianças com peso ≥ 30 kg). O volume de distribuição para o dupilumab de aproximadamente 3,7 l foi estimado por análise da FC populacional. As concentrações em estado estacionário foram alcançadas na semana 12. A concentração média do estado estacionário do DP foi de $58,4 \pm 28,0$ mcg/mL e $85,1 \pm 44,9$ mcg/ml, respetivamente. A simulação de uma dose subcutânea de 300 mg Q4W em crianças de 6 a 11 anos com peso corporal ≥ 15 kg a < 30 kg e ≥ 30 kg a < 60 kg resultou nas concentrações mínimas do estado estacionário previstas semelhantes às concentrações mínimas observadas de 200 mg Q2W (≥ 30 kg) e 100 mg Q2W (< 30 kg), respetivamente. Além disso, a simulação de uma dose subcutânea 300 mg Q4W em crianças de 6 a 11 anos com peso corporal de ≥ 15 kg a < 60 kg resultou nas concentrações mínimas previstas de estado estacionário semelhantes às demonstradas como eficazes em adultos e adolescentes. Após a última dose em estado estacionário, o tempo médio de redução das concentrações de dupilumab abaixo do limite inferior de deteção, estimado pela análise da FC da população, foi de 14 a 18 semanas para 100 mg Q2W, 200 mg Q2W ou 300 mg Q4W.

CRSwNP

Normalmente, a CRSwNP não ocorre em crianças. A farmacocinética do dupilumab em doentes pediátricos (< 18 anos de idade) com CRSwNP não foi estudada.

PN

A farmacocinética do dupilumab em doentes pediátricos (< 18 anos de idade) com PN não foi estudada.

Esofagite eosinofílica

Um total de 35 adolescentes entre os 12 e 17 anos com esofagite eosinofílica pesando ≥ 40 kg foram incluídos no TREET Partes A e B, recebendo 300 mg por semana (QW). A média \pm DP da concentração mínima no estado estacionário de dupilumab foi de $227 \pm 95,3$ mcg/mL.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida (incluindo objetivos farmacológicos da segurança) e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

O potencial mutagénico de dupilumab não foi avaliado; contudo, não é de esperar que os anticorpos monoclonais alterem o ADN ou os cromossomas.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com dupilumab. Uma avaliação das evidências disponíveis relacionadas com a inibição da IL-4R α e de dados de toxicologia animal com anticorpos substitutos não sugerem um potencial carcinogénico acrescido para o dupilumab.

Durante um estudo de toxicologia reprodutiva realizado em macacos, utilizando um anticorpo substituto específico para a IL-4R α de macaco, não foram observadas anomalias fetais para doses que saturam a IL-4R α .

Um estudo avançado do desenvolvimento pré e pós-natal não revelou efeitos adversos nas progenitoras nem nas crias até 6 meses pós-parto/pós-nascimento.

Estudos de fertilidade realizados em ratinhos macho e fêmea utilizando um anticorpo substituto contra o IL-4R α não demonstraram compromisso da fertilidade (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Monocloridrato de L-arginina

L-histidina

Monocloridrato de L-Histidina mono-hidratada

Polissorbato 80 (E433)

Acetato de sódio trihidrato

Ácido acético glacial (E260)

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Se necessário, a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia podem ser retiradas do frigorífico e conservadas na embalagem durante um máximo de 14 dias à temperatura ambiente até 25 °C, enquanto protegidas da luz. A data de remoção do frigorífico deve ser registada no espaço fornecido na embalagem exterior. A embalagem deve ser rejeitada caso permaneça fora do frigorífico por mais de 14 dias ou se a data de validade tiver sido ultrapassada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dupixent 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2 ml de solução numa seringa pré-cheia de vidro de Tipo 1 transparente siliconizado com proteção da agulha, com uma agulha fixa de parede fina de aço inoxidável inclusa de calibre 27 e 12,7 mm (½ polegada).

Apresentações:

- 1 seringa pré-cheia
- 2 seringas pré-cheias
- Embalagem múltipla contendo 6 (3 conjuntos de 2) seringas pré-cheias

Dupixent 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2 mL de solução numa seringa pré-cheia de vidro de Tipo 1 siliconizado, numa caneta pré-cheia, com uma agulha fixa de parede fina de aço inoxidável de calibre 27 e 12,7 mm (½ polegada).

A caneta pré-cheia está disponível com uma tampa redonda e janela de visualização oval rodeada por uma seta ou com uma tampa quadrada com ranhuras e uma janela de visualização oval sem seta.

Apresentações:

- 1 caneta pré-cheia
- 2 canetas pré-cheias
- 6 canetas pré-cheias
- Embalagem múltipla contendo 6 (2 conjuntos de 3) canetas pré-cheias

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No final do folheto informativo são fornecidas instruções detalhadas para a administração de Dupixent em seringa pré-cheia ou em caneta pré-cheia.

A solução deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Se a solução estiver turva, descorada ou contiver partículas visíveis, a mesma não deve ser utilizada.

Após retirar a seringa de 300 mg pré-cheia ou a caneta pré-cheia do frigorífico, deve deixar-se atingir a temperatura ambiente até 25 °C aguardando 45 minutos, antes de injetar Dupixent.

A seringa ou a caneta pré-cheia não deve ser exposta ao calor ou à luz solar direta e não deve ser agitada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Após utilização, colocar a seringa ou a caneta pré-cheia num recipiente para objetos cortantes e eliminar de acordo com os regulamentos locais. Não reciclar o recipiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de setembro de 2017

Data da última renovação: 02 de setembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Dupixent 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dupilumab 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de utilização única contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia de utilização única contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

Dupilumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução estéril transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido, isenta de partículas visíveis, com um pH de aproximadamente 5,9.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dermatite atópica

Adultos e adolescentes

Dupilumab é indicado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistémica.

Crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade

Dupixent é indicado para o tratamento de dermatite atópica grave em crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade que são candidatos a terapêutica sistémica.

Asma

Adultos e adolescentes

Dupixent é indicado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos no sangue elevados e/ou fração exalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada, ver secção 5.1, que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteroides inalados (ICS) associados a outro medicamento para tratamento de manutenção.

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

Dupixent é indicado em crianças dos 6 aos 11 anos de idade como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou fração exalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada, ver secção 5.1, que são inadequadamente controlados com doses médias a elevadas de corticosteróides inalados (ICS) associados a outro medicamento para tratamento de manutenção.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por profissionais de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de condições para os quais o dupilumab está indicado (ver secção 4.1).

Posologia

Dermatite atópica

Adultos

A dose recomendada de dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrados em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

Adolescentes (12 aos 17 anos de idade)

A dose recomendada de dupilumab para doentes adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade está especificada na Tabela 1.

Tabela 1: Dose de dupilumab para administração subcutânea em doentes adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes (em semanas alternadas)
menos de 60 kg	400 mg (duas injeções de 200 mg)	200 mg
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

A dose recomendada de dupilumab para crianças dos 6 aos 11 anos de idade está especificada na Tabela 2.

Tabela 2: Dose de dupilumab para administração subcutânea em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com dermatite atópica

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 15 kg a menos de 60 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguida de 300 mg no Dia 15	300 mg a cada 4 semanas (Q4W)* começando 4 semanas após a dose do Dia 15
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg em semanas alternadas (Q2W)

*a dose pode ser aumentada para 200 mg Q2W em doentes com peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg com base na avaliação do médico.

Crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade

A dose recomendada de dupilumab para crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade está especificada na Tabela 3.

Tabela 3: Dose de dupilumab para administração subcutânea em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 5 kg a menos de 15 kg	200 mg (uma injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas (Q4W)
de 15 kg a menos de 30 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas (Q4W)

Dupilumab pode ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos. Poderão ser utilizados inibidores da calcineurina tópicos, mas devem ser reservados apenas para as áreas problemáticas, tais como a face, o pescoço e as áreas intertriginosas e genitais.

Deve ter-se em consideração a interrupção do tratamento em doentes que não tenham apresentado resposta após 16 semanas de tratamento para a dermatite atópica. Alguns doentes com resposta parcial inicial podem subsequentemente melhorar com a continuação do tratamento além das 16 semanas. Se for necessária a interrupção do tratamento com dupilumab, os doentes podem ser tratados novamente com sucesso.

Asma

Adultos e adolescentes

A dose recomendada de dupilumab para adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) é:

- Uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida por 200 mg administrados em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.
- Nos doentes com asma grave e terapêutica oral com corticosteroides ou doentes com asma grave e dermatite atópica comórbida de moderada a grave ou em adultos com rinosinusite crónica com polipose nasal comórbida grave, uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

A dose recomendada de dupilumab para doentes pediátricos dos 6 aos 11 anos está especificada na Tabela 4.

Tabela 4: Dose de dupilumab para administração subcutânea em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com asma

Peso corporal	Doses iniciais e subsequentes
de 15 kg a menos de 30 kg	300 mg a cada quatro semanas (Q4W)
de 30 kg a menos de 60 kg	200 mg em semanas alternadas (Q2W) ou 300 mg a cada quatro semanas (Q4W)
60 kg ou mais	200 mg em semanas alternadas (Q2W)

Para doentes pediátricos (6 a 11 anos de idade) com asma e dermatite atópica grave co-mórbida, conforme indicação aprovada, a dose recomendada deve ser seguida na Tabela 2.

Os doentes tratados concomitantemente com corticosteroides orais, podem reduzir a sua dose de esteroides, uma vez que tenha ocorrido uma melhoria clínica com o dupilumab (ver secção 5.1). A redução dos esteroides deve ser realizada gradualmente (ver secção 4.4).

Dupilumab destina-se a tratamento de longo prazo. Deve ser considerada a necessidade de terapia continuada pelo menos numa base anual, conforme determinado pela avaliação médica do nível de controlo da asma do doente.

Dose esquecida

Se uma dose semanal for esquecida, administre a dose o mais rápido possível, iniciando um novo esquema com base nesta data.

Se uma dose em semanas alternadas for esquecida, administrar a injeção no prazo de 7 dias a partir da dose esquecida e depois retomar o esquema habitual do doente. Se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, aguardar até à dose seguinte no esquema habitual.

Se uma dose a cada 4 semanas for esquecida, administrar a injeção no prazo de 7 dias a partir da dose esquecida e depois retomar o esquema habitual do doente. Se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, administrar a dose, iniciando um novo esquema com base nesta data.

Populações especiais

Idosos (≥65 anos)

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para os doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Estão disponíveis dados muito limitados sobre doentes com insuficiência renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não estão disponíveis dados sobre doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

Peso corporal

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para o peso corporal em doentes com asma com idade igual ou superior a 12 anos ou em adultos com dermatite atópica (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de dupilumab em crianças com dermatite atópica com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. A segurança e eficácia de dupilumab em crianças com peso corporal < 5 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

A segurança e eficácia de dupilumab em crianças com asma grave com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via subcutânea

A caneta pré-cheia de dupilumab destina-se a ser utilizada em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos. A seringa pré-cheia de dupilumab destina-se a ser utilizada em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses. A caneta pré-cheia de dupilumab não se destina a ser utilizada em crianças com menos de 2 anos de idade.

Dupilumab é administrado por injeção subcutânea na coxa ou no abdómen, excetuando na área de 5 cm à volta do umbigo. Se for outra pessoa a administrar a injeção, também pode ser utilizada a região superior do braço.

Cada seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia é apenas para utilização única.

Para a dose inicial de 400 mg, administrar duas injeções de 200 mg consecutivamente em locais de injeção diferentes.

Recomenda-se que vá alternando o local de injeção. Dupilumab não deve ser injetado em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha hematomas ou cicatrizes.

Os doentes podem autoinjetar dupilumab ou o prestador de cuidados do doente pode administrar dupilumab, caso o seu profissional de saúde determine que tal é apropriado. Deve ser proporcionada formação adequada aos doentes e/ou aos prestadores de cuidados sobre a preparação e a administração de dupilumab antes de utilizar de acordo com a secção Instruções de utilização no final do folheto informativo. Em crianças com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que dupilumab seja administrado por ou sob supervisão de um adulto. Em crianças com idade entre 6 meses e menos de 12 anos, dupilumab deve ser administrado por um prestador de cuidados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Exacerbações agudas da asma

Dupilumab não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas. Dupilumab não deve ser usado para tratar broncospasmo agudo ou estado de mal asmático.

Corticosteroides

Os corticosteroides sistêmicos, tópicos ou inalados não devem ser descontinuados abruptamente após o início da terapêutica com dupilumab. Reduções na dose de corticosteroides, se apropriado, devem ser feitas graduais e realizadas sob a supervisão direta de um médico. A redução na dose de corticosteroide pode estar associada a sintomas de abstinência sistêmica e/ou revelar condições previamente suprimidas pela terapêutica sistêmica de corticosteroides.

Os biomarcadores da inflamação tipo 2 podem ser suprimidos pelo uso sistêmico de corticosteroides. Isto deve ser tomado em consideração para determinar o estado tipo 2 em doentes a tomar corticosteroides orais (ver secção 5.1).

Hipersensibilidade

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade sistêmica (imediate ou retardada), a administração de dupilumab deve ser descontinuada imediatamente e deve ser iniciada uma terapêutica adequada. Foram comunicados casos de reação anafilática, angioedema e de doença do soro/reações do tipo doença do soro. As reações anafiláticas e o angioedema ocorreram entre alguns minutos até sete dias após a injeção do dupilumab (ver secção 4.8).

Condições eosinofílicas

Foram notificados com dupilumab casos de pneumonia eosinofílica e de vasculite consistentes com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (EGPA) em doentes adultos que participaram no programa de desenvolvimento da asma. Foram notificados casos de vasculite consistente com EGPA com dupilumab e com placebo em doentes adultos com asma comórbida no programa de desenvolvimento de CRSwNP. Os médicos devem estar alerta para erupção vasculítica, agravamento dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia nos doentes com eosinofilia. Doentes em tratamento da asma podem apresentar eosinofilia sistêmica grave, apresentando por vezes características clínicas de pneumonia eosinofílica ou vasculite consistente com granulomatose eosinofílica com poliangeíte, condições frequentemente tratadas com corticoterapia sistêmica. Esses eventos geralmente, mas nem sempre, podem estar associados à redução da terapêutica com corticosteroide oral.

Infeção helmíntica

Os doentes com infeções helmínticas conhecidas foram excluídos de participar em estudos clínicos. O dupilumab pode influenciar a resposta imune contra as infeções helmínticas ao inibir a sinalização IL-4/IL-13. Os doentes com infeções helmínticas preexistentes devem ser tratados antes de iniciarem o dupilumab. Se os doentes contraírem a infeção enquanto estão a receber tratamento com dupilumab e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, o tratamento com dupilumab deve ser descontinuado até resolução da infeção. Foram notificados casos de enterobíase em crianças de 6 a 11 anos que participaram no programa de desenvolvimento de asma pediátrica (ver secção 4.8).

Acontecimentos relacionados com conjuntivite e queratite

Foram notificados acontecimentos relacionados com conjuntivite ou queratite com dupilumab, predominantemente em doentes com dermatite atópica. Alguns doentes notificaram distúrbios visuais (ex. visão turva) associados com conjuntivite e queratite (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a notificar o início de novos sintomas oculares ou o agravamento dos mesmos ao seu profissional de saúde. Os doentes tratados com dupilumab que desenvolvam conjuntivite que não se resolve após tratamento padrão ou sinais e sintomas sugestivos de queratite devem ser submetidos a exame oftalmológico, conforme apropriado (ver secção 4.8).

Doentes com asma comórbida

Os doentes tratados com dupilumab que também têm asma comórbida não devem ajustar ou parar os tratamentos para a asma sem consultar os respetivos médicos. Os doentes com asma comórbida devem ser cuidadosamente monitorizados após a descontinuação de dupilumab.

Vacinação

A administração concomitante de vacinas vivas e vivas atenuadas com dupilumab deve ser evitada, uma vez que a segurança e a eficácia clínicas não foram estabelecidas. Antes do tratamento com dupilumab, recomenda-se que os doentes sejam atualizados com imunizações vivas e vivas atenuadas, de acordo com as atuais orientações de imunização. Não estão disponíveis dados clínicos para suportar orientações mais específicas para a administração de vacinas vivas ou vivas atenuadas em doentes tratados com dupilumab. Foi avaliada a resposta imunitária à vacina Tdap e à vacina meningocócica polissacarídica (ver secção 4.5).

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 200 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As respostas imunes à vacinação foram avaliadas num estudo em que doentes com dermatite atópica foram tratados uma vez por semana, durante 16 semanas, com 300 mg de dupilumab. Após 12 semanas de administração de dupilumab os doentes foram vacinados com uma vacina Tdap (dependente dos linfócitos T) e uma vacina meningocócica polissacárida (independente dos linfócitos T) e as respostas imunes foram avaliadas 4 semanas mais tarde. As respostas de anticorpos com a vacina do tétano e a vacina meningocócica polissacárida foram semelhantes nos doentes tratados com dupilumab e nos doentes tratados com placebo. Não foram observadas interações adversas entre as duas vacinas não-vivas e dupilumab no estudo.

Por conseguinte, os doentes a receber dupilumab podem receber vacinações concomitantes com vacinas inativas ou não-vivas. Para informação sobre vacinas vivas ver secção 4.4.

Num estudo clínico de doentes com dermatite atópica, os efeitos de dupilumab na farmacocinética (FC) de substratos do CYP foram avaliados. Os dados coligidos deste estudo não indicaram efeitos clinicamente relevantes do dupilumab na atividade das enzimas CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2C9.

Não é esperado um efeito de dupilumab na farmacocinética de medicamentos co-administrados. Com base na análise populacional, os medicamentos mais comuns administrados não tiveram efeito sobre a farmacocinética do dupilumab nos doentes com asma moderada a grave.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de dupilumab em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Dupilumab só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se dupilumab é excretado no leite humano ou se é absorvido sistemicamente após a ingestão. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com dupilumab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos em animais não demonstraram compromisso da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de dupilumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes na dermatite atópica, asma e CRSwNP são reações no local de injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço), conjuntivite, conjuntivite alérgica, artralgia, herpes oral, e eosinofilia. Uma reação adversa adicional de equimose no local da injeção foi notificada na EoE. Foram notificados casos raros de reações de doença do soro, reações do tipo doença do soro, reação anafilática, e queratite (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

Os dados de segurança do dupilumab apresentados na Tabela 5 foram obtidos principalmente a partir de 12 ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo, incluindo dermatite atópica, asma e doentes com CRSwNP. Estes estudos envolveram 4.206 doentes que receberam dupilumab e 2.326 doentes que receberam placebo durante o período controlado e são representativos do perfil geral de segurança do dupilumab.

Listadas na Tabela 5 estão as reações adversas observadas em estudos clínicos e/ou após o início da comercialização, apresentadas por classe de sistema de órgãos e frequência, utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); muito raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Lista de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
<i>Infeções e infestações</i>	Frequentes	Conjuntivite* Herpes oral*
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Frequentes	Eosinofilia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Pouco frequentes Raros	Angioedema# Reação anafilática Reação da doença do soro Reação do tipo doença do soro
<i>Afeções oculares</i>	Frequentes Pouco frequentes Raros	Conjuntivite alérgica* Queratite*# Blefarite*† Prurido ocular*† Olho seco*† Queratite ulcerativa*†#
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Pouco frequentes	Erupção cutânea facial#
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Frequentes	Artralgia#
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Frequentes	Reações no local de injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor, inchaço e contusão)

*afeções oculares e herpes oral ocorreram predominantemente em estudos de dermatite atópica.

†a frequência de prurido ocular, blefarite e olho seco era frequente e da queratite ulcerativa era pouco frequente em estudos de dermatite atópica.

#notificadas pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Foram comunicados casos de reação anafilática, angioedema e doença do soro/reações do tipo doença do soro após a administração de dupilumab (ver secção 4.4).

Acontecimentos relacionados com conjuntivite e queratite

Conjuntivite e queratite ocorreram mais frequentemente em doentes com dermatite atópica que receberam dupilumab comparado com placebo em estudos de dermatite atópica. A maioria dos doentes com conjuntivite ou queratite recuperou ou estava a recuperar durante o período de tratamento. No estudo de dermatite atópica a longo prazo (OLE) (AD-1225) aos cinco anos, as respetivas taxas de conjuntivite e queratite permaneceram semelhantes às do grupo tratado com dupilumab nos estudos de dermatite atópica controlados com placebo. Nos doentes com asma, a frequência de conjuntivite e queratite foi baixa e semelhante entre o dupilumab e o placebo. Nos doentes com CRSwNP e Prurigo Nodular (PN), a frequência de conjuntivite foi superior no dupilumab do que no placebo, embora menor do que a observada nos doentes com dermatite atópica. Não foram notificados casos de queratite nos programas de desenvolvimento de CRSwNP ou PN. Entre os doentes com EoE, a frequência de conjuntivite foi baixa e semelhante entre os grupos dupilumab e placebo. Não houve casos de queratite no programa de desenvolvimento da EoE (ver secção 4.4).

Eczema herpético

Foi comunicado eczema herpético em < 1 % dos grupos de dupilumab e em < 1 % do grupo de placebo nos estudos de monoterapia, em adultos, com dermatite atópica de 16 semanas. No estudo, em adultos, de dupilumab + CST de 52 semanas, foi comunicado eczema herpético em 0,2 % do grupo de dupilumab + CST e em 1,9 % do grupo de placebo + CST. Estas taxas permaneceram estáveis no estudo a longo prazo OLE (AD-1225) aos cinco anos.

Eosinofilia

Os doentes tratados com dupilumab tiveram um aumento médio inicial maior do que o valor basal na contagem de eosinófilos em comparação com os doentes tratados com placebo nas indicações de dermatite atópica, asma e CRSwNP. A contagem de eosinófilos diminuiu para perto dos níveis basais durante o tratamento do estudo e voltou aos valores basais durante o estudo de extensão aberto de segurança da asma (TRAVERSE). Os níveis médios de eosinófilos sanguíneos diminuíram abaixo dos níveis basais, na semana 20, e mantiveram-se, até aos 5 anos, no estudo a longo prazo OLE (AD-1225). Em comparação com o placebo, não se observou qualquer aumento na contagem média dos eosinófilos no sangue, no PN (PRIME e PRIME2). As contagens médias e medianas de eosinófilos no sangue diminuíram para perto da linha de base ou permaneceram abaixo dos níveis da linha de base na EoE (TREET Partes A e B) durante o tratamento do estudo.

Foi notificado tratamento emergente para eosinofilia ($\geq 5,000$ células/ μl) em <3 % dos doentes tratados com dupilumab e < 0,5 % nos doentes tratados com placebo (estudos SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST e VOYAGE SINUS-24 and SINUS-52, PRIME e PRIME2 e TREET Partes A e B).

A eosinofilia emergente do tratamento (≥ 5000 células/mcL) foi notificada em 8,4% dos doentes tratados com dupilumab e em 0% nos doentes tratados com placebo, no estudo AD-1539, com a contagem mediana de eosinófilos a diminuir abaixo da linha de base no final do período de tratamento.

Infeções

Nos estudos clínicos, em adultos, de dermatite atópica em monoterapia de 16 semanas, foram comunicadas infeções graves em 1,0 % dos doentes tratados com placebo e em 0,5 % dos doentes tratados com dupilumab. No estudo CHRONOS, em adultos, de dermatite atópica de 52 semanas, foram notificadas infeções graves em 0,6 % dos doentes tratados com placebo e em 0,2 % dos doentes tratados com dupilumab. As taxas de infeções graves permaneceram estáveis até aos 5 anos no estudo a longo prazo OLE (AD-1225).

Não se observou aumento na incidência geral de infeções com dupilumab em comparação com placebo no grupo de segurança dos estudos clínicos de asma. No grupo de segurança de 24 semanas, foram notificadas infeções graves em 1,0% dos doentes tratados com dupilumab e em 1,1% dos doentes tratados com placebo. No estudo QUEST de 52 semanas, foram notificadas infeções graves em 1,3% dos doentes tratados com dupilumab e em 1,4% dos doentes tratados com placebo.

Não se observou aumento na incidência geral de infeções com dupilumab em comparação com o placebo no grupo de segurança para estudos clínicos de CRSwNP. No estudo SINUS-52 de 52 semanas, foram notificadas infeções graves em 1,3% dos doentes tratados com dupilumab e 1,3% dos doentes tratados com placebo.

Não se observou qualquer aumento na incidência global de infeções com dupilumab, em comparação com o placebo, na população de segurança para ensaios clínicos de PN. Na população de segurança, foram notificadas infeções graves em 1,3% dos doentes tratados com dupilumab e 1,3% dos doentes tratados com placebo.

A incidência geral de infeções foi numericamente maior com dupilumab (32,0%) em comparação com placebo (24,8%) no grupo de segurança para estudos EoE TREET (Partes A e B). No pool de segurança de 24 semanas, foram notificadas infeções graves em 0,5% dos doentes tratados com dupilumab e 0% nos doentes tratados com placebo.

Imunogenicidade

Como todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade com dupilumab.

As respostas de Anticorpos Anti-fármacos (AAF) não foram, de forma geral, associadas a um impacto na exposição, na segurança ou na eficácia de dupilumab.

Aproximadamente 5 % dos doentes com dermatite atópica, asma ou CRSwNP que receberam dupilumab 300 mg Q2W durante 52 semanas desenvolveram AAF ao dupilumab; aproximadamente 2 % exibiram respostas persistentes de AAF e aproximadamente 2 % apresentaram anticorpos neutralizantes. Foram observados resultados semelhantes em doentes adultos com PN que receberam dupilumab 300 mg em semanas alternadas durante 24 semanas, doentes pediátricos (dos 6 meses aos 11 anos de idade) com dermatite atópica que receberam dupilumab 200 mg Q2W, 200 mg Q4W ou 300 mg Q4W durante 16 semanas e doentes (dos 6 aos 11 anos de idade) com asma que receberam dupilumab 100 mg Q2W ou 200 mg Q2W durante 52 semanas. Foram observadas respostas de AAF semelhantes em doentes adultos com dermatite atópica tratados com dupilumab até aos 5 anos no estudo a longo prazo OLE (AD-1225).

Aproximadamente 16% dos doentes adolescentes com dermatite atópica que receberam dupilumab 300 mg ou 200 mg Q2W durante 16 semanas desenvolveram anticorpos ao dupilumab; aproximadamente 3% exibiram respostas persistentes de AAF e aproximadamente 5% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 9 % dos doentes com asma que receberam dupilumab 200 mg Q2W durante 52 semanas desenvolveram anticorpos ao dupilumab; aproximadamente 4 % exibiram respostas persistentes de AAF e aproximadamente 4% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 1% dos doentes com EoE que receberam dupilumab 300 mg QW ou 300 mg Q2W durante 24 semanas desenvolveram anticorpos para dupilumab; 0% exibiram respostas persistentes de AAF e aproximadamente 0,5% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Independentemente da idade ou população, até 4 % dos doentes nos grupos placebo foram positivos para anticorpos ao dupilumab; aproximadamente 2 % apresentaram resposta persistente de AAF e aproximadamente 1 % apresentaram anticorpos neutralizantes.

Menos de 1 % dos doentes que receberam dupilumab em regime de dosagens aprovadas apresentaram respostas de AAF com titulação elevada associadas a exposição e eficácia reduzidas. Além disso, houve um doente com doença do soro e um com reação do tipo doença do soro (<0,1 %) associadas a titulações elevadas de AAF (ver secção 4.4).

População pediátrica

Dermatite atópica

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade)

Foi avaliada a segurança do dupilumab num estudo de 250 doentes dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave (AD-1526). O perfil de segurança do dupilumab nestes doentes, que foram acompanhados até à semana 16, foi semelhante ao perfil de segurança dos estudos em adultos com dermatite atópica.

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

A segurança do dupilumab foi avaliada num estudo com 367 doentes, dos 6 aos 11 anos de idade, com dermatite atópica grave (AD-1652). O perfil de segurança do dupilumab utilizado concomitantemente com CST nestes doentes, até à semana 16, foi semelhante ao perfil de segurança nos estudos em adultos e adolescentes com dermatite atópica.

Crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade

A segurança do dupilumab utilizado concomitantemente com CST foi avaliada num estudo de 161 doentes, dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave, que incluiu um subgrupo de 124 doentes com dermatite atópica grave (AD-1539). O perfil de segurança do dupilumab utilizado concomitantemente com CST nestes doentes, até à semana 16, foi semelhante ao perfil de segurança nos estudos em adultos e em doentes pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade com dermatite atópica.

Dermatite Atópica das Mãos e dos Pés

A segurança do dupilumab foi avaliada em 27 doentes pediátricos dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave nas mãos e nos pés (AD-1924). O perfil de segurança de dupilumab nestes doentes até à Semana 16 foi consistente com o perfil de segurança de estudos em doentes adultos e pediátricos com 6 meses de idade ou mais com DA moderada a grave.

Asma

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade)

Um total de 107 adolescentes dos 12 aos 17 anos com asma foram incluídos no estudo QUEST de 52 semanas. O perfil de segurança observado foi semelhante ao observado em adultos

Foi avaliada a segurança a longo prazo de dupilumab em 89 doentes adolescentes que foram inscritos num estudo de extensão aberto na asma moderada a grave (TRAVERSE). Neste estudo, os doentes foram acompanhados durante 96 semanas. O perfil de segurança de dupilumab no TRAVERSE foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos principais da asma até às 52 semanas de tratamento.

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade

Em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com asma moderada a grave (VOYAGE), a reação adversa adicional de enterobiase notificada foi de 1,8% (5 doentes) nos grupos dupilumab e nenhuma no grupo placebo. Todos os casos de enterobiase foram ligeiros a moderados e os doentes recuperaram com tratamento anti-helmintico sem descontinuação do tratamento com dupilumab.

Em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com asma moderada a grave, eosinofilia (eosinófilos sanguíneos ≥ 3.000 células/ μl ou considerados pelo investigador como acontecimento adverso) em 6,6% dos grupos dupilumab e 0,7% no grupo placebo. A maioria dos casos de eosinofilia foram ligeiros a moderados e não associados a sintomas clínicos. Estes casos foram transitórios, diminuíram ao longo do tempo e não levaram à descontinuação do tratamento com dupilumab.

A segurança a longo prazo de dupilumab foi avaliada num estudo de extensão aberto (EXCURSION) em crianças de 6 a 11 anos de idade com asma moderada a grave que participaram anteriormente no VOYAGE. Entre os 365 doentes que participaram no EXCURSION, 350 completaram 52 semanas de tratamento e 228 doentes completaram um tratamento cumulativo com duração de 104 semanas (VOYAGE e EXCURSION). O perfil de segurança a longo prazo de dupilumab no EXCURSION foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo pivotal da asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamento.

EoE

Um total de 99 adolescentes dos 12 aos 17 anos com EoE foram incluídos nos estudos TREET (Partes A e B). O perfil de segurança observado foi semelhante ao observado em adultos.

Segurança a longo prazo

Dermatite atópica

O perfil de segurança de dupilumab + TCS (CHRONOS) em doentes adultos com dermatite atópica até à semana 52 foi consistente com o perfil de segurança observado na semana 16. A segurança a longo prazo de dupilumab foi avaliada num estudo de extensão aberto em doentes dos 6 meses aos 17 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave (AD-1434). O perfil de segurança de dupilumab em doentes acompanhados até à semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16 nos estudos AD-1526, AD-1652, e AD-1539. O perfil de segurança a longo prazo de dupilumab observado em crianças e adolescentes foi consistente com o observado em adultos com dermatite atópica.

Num estudo de fase 3, multicêntrico, de extensão aberta (OLE) (AD-1225), foi avaliada a segurança a longo prazo de doses repetidas de dupilumab em 2.677 adultos com DA moderada a grave expostos a uma dose semanal de 300 mg (99,7%), incluindo 179 que completaram, pelo menos, 260 semanas do estudo.

O perfil de segurança a longo prazo observado neste estudo, até aos 5 anos, foi em geral consistente com o perfil de segurança de dupilumab observado em estudos controlados.

Asma

O perfil de segurança do dupilumab no estudo de segurança a longo prazo de 96 semanas (TRAVERSE) foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos principais da asma até 52 semanas de tratamento.

O perfil de segurança de dupilumab em crianças com asma dos 6 a 11 anos de idade que participaram no estudo de segurança a longo prazo de 52 semanas (EXCURSION) foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo pivotal da asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamento.

CRSwNP

O perfil de segurança de dupilumab em adultos com CRSwNP até à semana 52 foi consistente com o perfil de segurança observado na semana 24.

Esofagite eosinofílica

O perfil de segurança de dupilumab até à semana 52 foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado na semana 24.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para a sobredosagem de dupilumab. No caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e instituir imediatamente um tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras preparações dermatológicas, agentes da dermatite, exceto corticosteroides, Código ATC: D11AH05

Mecanismo de ação

Dupilumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante do tipo IgG4 que inibe a sinalização da interleucina-4 e da interleucina-13. Dupilumab inibe a sinalização da IL-4 através do recetor de Tipo I (IL-4R α / γ c) e a sinalização da IL-4 e da IL-13 através do recetor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). A IL-4 e a IL-13 são os principais impulsionadores da doença inflamatória de tipo 2 humana, tais como a dermatite atópica e a asma. O bloqueio da via IL-4/IL-13 com dupilumab em doentes diminui muitos dos mediadores da inflamação tipo 2.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos na dermatite atópica, o tratamento com dupilumab foi associado a decréscimos das concentrações, em relação ao início do estudo, de biomarcadores da imunidade de tipo 2, tais como a quimiocina reguladora da atividade do timo (TARC/CCL17), a IgE total sérica e IgE alérgico-específica sérica. Foi observada uma redução da lactato desidrogenase (LDH), um biomarcador associado à intensidade e atividade da doença da DA, com o tratamento com dupilumab em adultos e adolescentes com dermatite atópica.

Em doentes adultos e adolescentes com asma, o tratamento com dupilumab comparado com placebo diminuiu acentuadamente a concentração de FeNO e as concentrações circulantes de eotaxina-3, IgE total, IgE específica para alérgeno, TARC e periostina, os biomarcadores tipo 2 avaliados em ensaios clínicos. Estas reduções nos biomarcadores inflamatórios do tipo 2 foram comparáveis nos regimes de 200 mg Q2W e 300 mg Q2W. Em doentes pediátricos (dos 6 aos 11 anos de idade) com asma, o tratamento dupilumab comparado com placebo diminuiu marcadamente a FeNO e concentrações circulantes de IgE total, IgE específica para alérgeno, e TARC, os biomarcadores tipo 2 avaliados em ensaios clínicos. Estes marcadores estavam próximos da máxima supressão após 2 semanas de tratamento, exceto para a IgE, que diminuiu mais lentamente. Estes efeitos mantiveram-se durante todo o tratamento.

Eficácia e segurança clínicas na dermatite atópica

Adolescentes com dermatite atópica (12 aos 17 anos de idade)

A eficácia e segurança de dupilumab em monoterapia em doentes adolescentes foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (AD-1526) em 251 adolescentes com idades entre os 12 e os 17 anos com dermatite atópica moderada a grave (DA) definida por uma pontuação ≥ 3 na escala *Investigator's Global Assessment* (IGA) na avaliação global das lesões de DA numa escala de gravidade de 0 a 4, uma pontuação ≥ 16 na escala *Eczema Area and Severity Index* (EASI) numa escala de 0 a 72, e um envolvimento mínimo da área de superfície corporal (ASC) de ≥ 10 %. Os doentes elegíveis incluídos neste estudo tinham tido uma resposta anterior inadequada à medicação tópica.

Os doentes receberam injeções subcutâneas (SC) de dupilumab administradas sob a forma de 1) uma dose inicial de 400 mg de dupilumab (duas injeções de 200 mg) no dia 1, seguida por 200 mg em semanas alternadas (Q2W) para doentes com peso basal < 60 kg ou uma dose inicial de 600 mg de dupilumab (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguida por 300 mg de Q2W para doentes com peso basal ≥ 60 kg; ou 2) uma dose inicial de 600 mg de dupilumab (duas injeções

de 300 mg) no dia 1, seguida de 300 mg a cada 4 semanas (Q4W), independentemente do peso corporal inicial; ou 3) placebo correspondente. Se fosse necessário controlar sintomas intoleráveis, era permitido aos doentes receberem tratamento de resgate, segundo o critério do investigador. Os doentes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores.

Neste estudo, a média de idade foi de 14,5 anos, o peso mediano foi de 59,4 kg, 41,0 % eram do sexo feminino, 62,5 % eram caucasianos, 15,1 % eram asiáticos e 12,0 % eram negros. No início do estudo, 46,2 % dos doentes tinham uma pontuação de linha de base 3 IGA (DA moderada), 53,8 % dos doentes tinham uma IGA basal de 4 (DA grave), o envolvimento de ASC médio era de 56,5 % e 42,4 % dos doentes haviam recebido imunossuppressores sistémicos prévios. Também no início a pontuação média na escala *Eczema Area and Severity Index* (EASI) foi de 35,5, o prurido inicial médio semanal na *Numerical Rating Scale* (NRS) foi de 7,6, a pontuação média da linha de base do *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM) foi de 21,0, e a linha de base média *Children Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) foi de 13,6. No geral, 92,0 % dos doentes tinham pelo menos uma condição alérgica comórbida; 65,6 % tinham rinite alérgica, 53,6 % tinham asma e 60,8 % tinham alergia alimentar. O objetivo co-primário foi a proporção de doentes com IGA 0 ou 1 (“limpa” ou “quase limpa”), pelo menos uma melhoria de 2 pontos e a proporção de doentes com EASI-75 (melhora de pelo menos 75 % no EASI), da linha de base até a semana 16.

Resposta Clínica

Os resultados de eficácia na semana 16 no estudo de dermatite atópica em adolescentes são apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia do dupilumab no estudo da dermatite atópica em adolescentes na semana 16 (CAC)

	AD-1526(CAC) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) e 300 mg (≥60 kg) Q2W
Doentes aleatorizados	85^a	82^a
IGA 0 ou 1 ^b , % de respondedores ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % de respondedores ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % de respondedores ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % de respondedores ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
NRS do prurido, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/- EP)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
NRS do prurido (melhoria ≥4-pontos), % de respondedores ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (melhoria ≥6-pontos), % de respondedores	19,7 %	60,6 % ^e
POEM, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/- EP)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (melhoria ≥6-pontos), % de respondedores	9,5 %	63,4 % ^e

^aconjunto de Análise Completo (CAC) inclui todos os doentes randomizados.

^bo respondedor foi definido como um sujeito com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução de ≥ 2 pontos numa escala IGA de 0-4.

^cos doentes que receberam tratamento de resgate ou com dados perdidos foram considerados como não respondedores (58,8 % e 20,7 % nos braços placebo e dupilumab, respectivamente).

^dvalor $p < 0,0001$ (estatisticamente significativo vs placebo com ajuste para multiplicidade)

^evalor p nominal $< 0,0001$

Uma grande percentagem de doentes aleatorizados para receber placebo necessitou de tratamento de resgate (corticosteroides tópicos, corticosteroides sistémicos ou imunossuppressores sistémicos não-esteroides) em comparação ao grupo dupilumab (58,8 % e 20,7 %, respetivamente).

Uma proporção significativamente maior de doentes aleatorizados para dupilumab alcançou uma rápida melhoria no prurido NRS comparado com o placebo (definido como melhoria > 4 pontos tão cedo quanto a semana 4; nominal $p < 0,001$) e a proporção de doentes que responderam ao prurido NRS continuou a aumentar durante o período de tratamento.

O grupo dupilumab melhorou significativamente os sintomas notificados pelo doente, o impacto da DA no sono e na qualidade de vida relacionada com a saúde, conforme medido pela pontuação POEM, e CDLQI à semana 16, comparado com o placebo.

A eficácia a longo prazo do dupilumab em doentes adolescentes com DA moderada a grave que participaram em ensaios clínicos anteriores de dupilumab foi avaliada no estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico fornecido na semana 16 foi mantido até à semana 52.

Pediátricos (6 aos 11 anos de idade)

A eficácia e a segurança do dupilumab em doentes pediátricos concomitantemente à CST foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla-ocultação, controlado por placebo (AD-1652) em 367 indivíduos dos 6 aos 11 anos de idade, com DA grave definida por uma pontuação IGA de 4 (escala de 0 a 4), uma pontuação EASI ≥ 21 (escala de 0 a 72) e um envolvimento mínimo da ASC de ≥ 15 %. Os doentes elegíveis incluídos neste estudo tiveram resposta anterior inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso basal (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Os doentes do grupo dupilumab Q2W + CST com peso basal < 30 kg receberam uma dose inicial de 200 mg no Dia 1, seguidos por 100 mg Q2W da semana 2 à semana 14, e os doentes com peso basal ≥ 30 kg receberam uma dose inicial de 400 mg no Dia 1, seguida de 200 mg Q2W da semana 2 à semana 14. Os doentes do grupo dupilumab Q4W + CST receberam uma dose inicial de 600 mg no Dia 1, seguida por 300 mg Q4W da semana 4 à semana 12, independentemente do peso.

Neste estudo, a média de idades foi de 8,5 anos, o peso médio foi de 29,8 kg, 50,1 % dos doentes eram do sexo feminino, 69,2 % eram Caucasianos, 16,9 % eram Negros e 7,6 % eram Asiáticos. No início do estudo, o envolvimento médio da ASC foi de 57,6 % e 16,9 % haviam recebido imunossuppressores sistémicos não esteroides anteriormente. Além disso, na linha de base, a pontuação média da EASI foi de 37,9, e a média semanal da pior pontuação diária de comichão foi de 7,8 numa escala de 0 a 10, a pontuação média na linha de base do SCORAD foi de 73,6, a pontuação da linha de base do POEM foi de 20,9 e o CDLQI médio da linha de base foi 15,1. No geral, 91,7 % dos indivíduos tinham pelo menos uma condição comórbida alérgica; 64,4 % apresentavam alergias alimentares, 62,7 % apresentavam outras alergias, 60,2 % apresentavam rinite alérgica e 46,7 % apresentavam asma.

O endpoint co-primário foi a proporção de doentes com IGA 0 ou 1 (“limpa” ou “quase limpa”) pelo menos, uma melhoria de 2 pontos e a proporção de doentes com EASI-75 (melhoria de pelo menos 75% em EASI) desde o início até à semana 16.

Resposta Clínica

Os resultados estratificados pelo peso basal para os regimes de doses aprovados são apresentados na Tabela 7.

TABELA 7: Resultados de eficácia de dupilumab com CST concomitante no AD-1652 na semana 16 (CAC)^a

	Dupilumab 300 mg Q4W^d + CST	Placebo +CST	Dupilumab 200 mg Q2W^e + CST	Placebo + CST
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥30 kg	≥30 kg
IGA 0 or 1 ^b , % respondedores ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % de respondedores ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % de respondedores ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % de respondedores ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
NRS do prurido, alteração % média dos MQ desde o início do estudo (+/- EP)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS do prurido (melhoria ≥4 pontos), % respondedores ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/-EP)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (melhoria ≥6-pontos), % de respondedores	77,3% ^g	38,8%	80,8% ^g	35,8%
POEM, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/- EP)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (melhoria ≥6-pontos), % de respondedores	81,7 % ^g	32,0 %	79,3% ^g	31,1%

^aconjunto de Análise Completo (CAC) inclui todos os doentes randomizados.

^bo respondedor foi definido como um doente com IGA 0 ou 1 ("limpo" ou "quase limpo").

^cdoentes que receberam tratamento de resgate ou com dados perdidos foram considerados como não respondedores.

^dno Dia 1, os doentes receberam 600 mg de dupilumab (ver secção 5.2).

^eno Dia 1, os doentes receberam 400 mg (peso basal ≥ 30 kg) de dupilumab

^fvalor p < 0,0001 (estatisticamente significativo vs placebo com ajuste para multiplicidade)

^gvalores p nominais < 0,0001

^hvalor p nominal = 0,0002

Uma grande proporção de doentes aleatorizados para dupilumab + CST alcançou uma melhoria no pico de prurido NRS em comparação com placebo + CST (definido como ≥ 4 pontos na semana 4).

Os grupos dupilumab melhoraram significativamente os sintomas relatados pelos doentes, o impacto da DA no sono e na qualidade de vida relacionada com saúde como medido pela pontuação POEM, e CDLQI às 16 semanas, em comparação com o placebo.

A eficácia e segurança a longo prazo do dupilumab + CST, em doentes pediátricos com dermatite atópica moderada a grave que haviam participado em ensaios clínicos anteriores de dupilumab + CST foram avaliadas num estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico fornecido na semana 16 foi mantido até à semana 52. Alguns doentes que receberam dupilumab 300 mg Q4W + CST mostraram benefícios clínicos adicionais quando passaram para dupilumab 200 mg Q2W + CST. O perfil de segurança do dupilumab em doentes acompanhados durante a semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16 nos estudos AD-1526 e AD-1652.

Pediatria (dos 6 meses aos 5 anos de idade)

A eficácia e segurança do dupilumab + CST em doentes pediátricos foi avaliada num estudo multicêntrico, aleatório, com dupla ocultação, controlado por placebo (AD-1539) em 162 doentes dos 6 meses aos 5 anos de idade, com DA moderada a grave (população ITT) definida por uma pontuação IGA ≥ 3 (escala de 0 a 4), uma pontuação EASI ≥ 16 (escala de 0 a 72), e um envolvimento mínimo da ASC de ≥ 10 . Dos 162 doentes, 125 doentes tinham DA grave definida por uma pontuação IGA de 4. Os doentes elegíveis incluídos neste estudo tiveram uma resposta anterior inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso basal (≥ 5 a < 15 kg e ≥ 15 a < 30 kg).

Os doentes do grupo dupilumab Q4W + CST com peso basal de ≥ 5 a < 15 kg receberam uma dose inicial de 200 mg no Dia 1, seguido de 200 mg Q4W da semana 4 à semana 12, e os doentes com peso basal de ≥ 15 a < 30 kg receberam uma dose inicial de 300 mg no Dia 1, seguido de 300 mg Q4W da semana 4 à semana 12. Os doentes foram autorizados a receber tratamento de resgate, a critério do investigador. Os doentes que receberam tratamento de resgate foram considerados não-respondedores.

No estudo AD-1539, a média das idades foi de 3,8 anos, o peso médio foi de 16,5 kg, 38,9% dos doentes eram do sexo feminino, 68,5% eram caucasianos, 18,5% eram negros e 6,2% eram asiáticos. No início do estudo, o envolvimento médio da ASC foi de 58,4% e 15,5% haviam recebido anteriormente imunossuppressores não esteroides sistémicos. Além disso, na linha de base, a pontuação média de EASI foi de 34,1, e a média semanal da pior pontuação diária da comichão foi de 7,6 numa escala de 0-10. No geral, 81,4% dos doentes apresentavam pelo menos uma condição alérgica comórbida; 68,3% tinham alergias alimentares, 52,8% outras alergias, 44,1% rinite alérgica e 25,5% asma.

Estas características da doença no início do estudo eram comparáveis entre populações moderadas a graves e graves de DA.

O parâmetro co-primário foi a proporção de doentes com IGA 0 ou 1 ("limpa" ou "quase limpa", pelo menos, uma melhoria de 2 pontos) e a proporção de doentes com EASI-75 (melhoria de pelo menos 75 % no EASI), desde o início até à semana 16. O parâmetro primário foi a proporção de doentes com um IGA 0 (limpa) ou 1 (quase limpa) na semana 16.

Resposta clínica

Os resultados da eficácia na semana 16 para o AD-1539 são apresentados na tabela 8.

Tabela 8: Resultados de eficácia do dupilumab utilizado concomitantemente com CST no AD-1539 na semana 16 (CAC)^a

	Dupilumab 200 mg (de 5 a <15kg) ou 300 mg (de 15 a <30 kg) Q4W^d+ CST (população ITT)	Placebo +CST (população ITT)	Dupilumab 200 mg (de 5 a < 15kg) ou 300 mg (de 15 a <30 kg) Q4W^d+ CST (população DA grave)	Placebo + CST (população DA grave)
	(N=83)^a	(N=79)	(N=63)	(N=62)
IGA 0 or 1 ^{b,c}	27,7% ^e	3,9%	14,3% ^f	1,7%
EASI-50, % de respondedores ^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, alteração média em % dos MQ desde o início do estudo (+/- DP)	-70,0% ^e (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3% (5,16)
NRS do pior arranhão/comichão, alteração média em % dos MQ desde o início do estudo (+/- DP)*	-49,4% ^e (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^g (5,35)	0,5 (5,40)
NRS do pior arranhão/comichão (melhoria de ≥4 pontos), % respondedores ^{c*}	48,1% ^e	8,9%	42,3% ⁱ	8,8%
NRS da qualidade do sono do doente, alteração média em % dos MQ desde o início do estudo (+/- DP)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7% ^g (0,25)	0,2 (0,25)
NRS da dor na pele do doente, alteração média em % dos MQ desde o início do estudo (+/-DP)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4% ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, alteração média dos MQ desde o início do estudo (+/- DP)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6% ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aConjunto de Análise Completo (CAC) inclui todos os doentes aleatorizados.

^bO respondedor foi definido como um doente com um IGA de 0 ou 1 (limpo” ou “quase limpo”).

^cOs doentes que receberam tratamento de resgate (62% e 19% nos grupos de placebo e dupilumab, respetivamente) ou com dados em falta foram considerados não respondedores.

^dNo dia 1, os doentes receberam 200 mg (de 5 a <15 kg) ou 300 mg (de 15 a <30 kg) de dupilumab.

^evalor p < 0,0001, ^fvalor p nominal < 0,05, ^gvalor p nominal < 0,0001, ^hvalor p nominal < 0,005, ⁱvalor p nominal < 0,001

*resultado reportado pelo cuidador.

Uma proporção significativamente maior de doentes aleatorizados para o dupilumab + CST alcançou uma melhoria rápida no NRS do pior arranhão/comichão em comparação com o placebo + CST (definido como melhoria de ≥ 4 pontos logo na semana 3, valor nominal p < 0,005) e a proporção de doentes que responderam ao NRS do pior arranhão/comichão continuou a aumentar durante o período de tratamento.

Neste estudo, o dupilumab melhorou significativamente a qualidade de vida relacionada com a saúde, medida pelo CDLQI (em 85 doentes dos 4 aos 5 anos de idade) e IDQOL (em 77 doentes dos 6 meses aos 3 anos de idade). Na população ITT, foram observadas maiores alterações médias dos MQ nas pontuações de CDLQI e IDQOL, desde o início do estudo até à semana 16,

no grupo dupilumab + CST (-10,0 e -10,9) em comparação com o grupo placebo + CST (-2,5 e -2,0), respetivamente ($p < 0,0001$). Foram observadas melhorias semelhantes na população com DA grave tanto para o CDLQI como para o IDQOL.

A eficácia e segurança a longo prazo do dupilumab + CST em doentes pediátricos com dermatite atópica moderada a grave que tinham participado nos ensaios clínicos anteriores de dupilumab + CST foram avaliados num estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico alcançado na semana 16 foi mantido até à semana 52. No estudo AD- 1539, o perfil de segurança do dupilumab em doentes seguido até à semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16.

Dermatite Atópica das Mãos e Pés (adultos e adolescentes)

A eficácia e segurança do dupilumab foram avaliadas num ensaio multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por placebo, de 16 semanas (AD-1924) em 133 doentes adultos e pediátricos dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica nas mãos e pés moderada a grave, definida por uma pontuação IGA (mãos e pés) ≥ 3 (escala de 0 a 4) e uma pontuação na Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido (NRS) de mãos e pés para intensidade máxima de comichão ≥ 4 (escala de 0 a 10). Os doentes elegíveis apresentavam resposta inadequada ou intolerância anterior ao tratamento da dermatite das mãos e dos pés com medicamentos tópicos para DA.

Em AD-1924, 38% dos doentes eram do sexo masculino, 80% eram brancos, 72% dos indivíduos tinham uma pontuação inicial de IGA (mãos e pés) de 3 (dermatite atópica moderada das mãos e pés) e 28% dos doentes tinham uma pontuação inicial IGA (mãos e pés) de 4 (dermatite atópica grave nas mãos e pés). A média semanal da pontuação NRS de pico de prurido nas mãos e nos pés foi de 7,1.

O objetivo primário foi a proporção de doentes com pontuação IGA de mãos e pés de 0 (pele limpa) ou 1 (pele quase limpa) na semana 16. O objetivo secundário principal foi a redução da comichão medida pelo pico de prurido nas mãos e nos pés NRS (melhoria ≥ 4 pontos). Outros resultados relatados pelos doentes incluíram avaliação da dor na pele das mãos e pés NRS (0-10), qualidade do sono NRS (0-10), qualidade de vida no Questionário de Eczema das Mãos (0-117) (QoLHEQ) e produtividade e comprometimento no trabalho (WPAI) (0-100%). A proporção de doentes com IGA (mãos e pés) de 0 a 1 na semana 16 foi de 40,3% para dupilumab e 16,7% para o placebo (diferença de tratamento 23,6, 95% IC: 8,84, 38,42). A proporção de doentes com melhoria (redução) da média semanal de pico de prurido nas mãos e nos pés NRS ≥ 4 na semana 16 foi de 52,2% para o dupilumab e 13,6% para o placebo (diferença de tratamento 38,6, 95% IC: 24,06, 53,15).

Maiores melhorias na dor cutânea nas mãos e nos pés NRS, qualidade do sono NRS, pontuação QoLHEQ e comprometimento geral do trabalho WPAI e comprometimento das atividades de rotina desde início até à semana 16 foram observadas no grupo do dupilumab em comparação com o grupo do placebo (LS alteração média de dupilumab vs placebo: -4,66 vs -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 vs -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 vs -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57% vs -22,83% [p nominal $< 0,001$] e -36,39% vs -21,26% [p nominal $< 0,001$] respetivamente).

Adultos com dermatite atópica

Para dados clínicos em adultos com dermatite atópica, consulte o Resumo das Características do Medicamento de dupilumab 300 mg.

Eficácia clínica e segurança na asma

O programa de desenvolvimento da asma incluiu três estudos aleatorizados de dupla ocultação, controlados por placebo, em grupos paralelos, multicêntricos (DRI12544, QUEST e VENTURE) de 24 a 52 semanas de duração de tratamento, num total de 2888 doentes (com idade igual ou superior a 12 anos). Os doentes foram incluídos sem requererem um nível mínimo inicial de eosinófilos no sangue ou outro nível de biomarcador inflamatório tipo 2 (por exemplo, FeNO ou IgE). As diretrizes de tratamento da asma definem a inflamação do tipo 2 como eosinofilia ≥ 150 células μl e/ou FeNO ≥ 20 ppb. No DRI12544 e no QUEST, as análises de subgrupos pré-especificadas incluíram eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células μl , $\mu\text{lFeNO} \geq 25$ e ≥ 50 ppb.

O estudo DRI12544 foi um estudo de intervalo de dose de 24 semanas que incluiu 776 doentes (18 anos de idade ou mais). O dupilumab, em comparação com o placebo, foi avaliado em doentes adultos com asma moderada a grave com uma dose média ou alta de corticosteroide inalado e um agonista beta de longa duração. O objetivo primário foi a variação da linha basal para a semana 12 no FEV₁ (L). Também foi determinada a taxa anual de exacerbações graves de asma durante o tratamento controlado com placebo no período de 24 semanas. Os resultados foram avaliados na população geral (não restritos a eosinófilos basais mínimos ou outros biomarcadores inflamatórios do tipo 2) e subgrupos com base na contagem inicial de eosinófilos no sangue.

O QUEST foi um estudo confirmatório de 52 semanas que incluiu 1 902 doentes (12 ou mais anos de idade). O dupilumab comparado ao placebo foi avaliado em 107 adolescentes e 1 795 adultos com asma persistente em corticosteroide inalatório de dose média a alta (ICS) e um medicamento de controlo associado. Os doentes que necessitaram de um terceiro controlador foram autorizados a participar neste estudo. Os objetivos primários foram a taxa anual de exacerbações graves durante o período controlado com placebo de 52 semanas e mudança da FEV₁ inicial pré-broncodilatador em 12 semanas na população geral (irrestrito pelos eosinófilos basais mínimos ou outros biomarcadores inflamatórios tipo 2) e nos subgrupos baseados nos eosinófilos basais no sangue e FeNO.

O VENTURE foi um estudo de 24 semanas de redução de corticosteroides orais em 210 doentes com asma não restritos pelos níveis basais de biomarcadores tipo 2, que necessitaram de corticosteroides orais diários, em adição à utilização regular de doses altas de corticosteroides inalatórios, além de um controlo adicional. A dose de OCS foi otimizada durante o período de triagem. Os doentes continuaram a receber a sua medicação para a asma existente durante o estudo; no entanto, a sua dose de OCS foi reduzida a cada 4 semanas durante a fase de redução do OCS (semana 4-20), desde que o controlo da asma fosse mantido. O objetivo primário foi a redução percentual na dose de corticosteroide oral avaliada na população total, com base na comparação da dose de corticosteroide oral nas semanas 20 a 24 que manteve o controlo da asma com a dose de corticosteroide oral previamente otimizada (no início do estudo).

As características demográficas e de linha de base destes 3 estudos são apresentadas na tabela 9.

Tabela 9: Características demográficas e de iniciais dos ensaios de asma

Parâmetros	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Média de idade (anos) (DP)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Feminino	63,1	62,9	60,5
% Caucasiano	78,2	82,9	93,8

Duração da Asma (anos), média ± DP	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nunca fumaram, (%)	77,4	80,7	80,5
Média de exacerbações no ano anterior ± DP	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Utilização de dose alta de ICS (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Pré-dose de FEV ₁ (L) no início do estudo ± DP	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Percentagem média prevista de FEV ₁ no início do estudo (%) (± DP)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilidade (± DP)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Pontuação média ACQ-5 (± DP)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Pontuação média AQLQ (± DP)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
História Médica Atópica % Geral (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Média FeNO ppb (± DP)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% doentes com FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Média total IgE IU/ml (± DP)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Contagem média de eosinófilos basais (± DP) células/μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% doentes com EOS ≥ 150 células/ μl ≥ 300 células/ μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = corticosteroide inalado; FEV₁ = Volume expiratório forçado no 1º segundo; ACQ-5 = Questionário de Controlo da Asma-5; AQLQ = Questionário de Qualidade de Vida em Asma; DA = dermatite atópica; NP = polipose nasal; RA = rinite alérgica; FeNO = fração de óxido nítrico exalado EOS = eosinófilos no sangue

^aa população nos ensaios de asma com dupilumab incluiu doentes com ICS de dose média e alta. A dose média do ICS foi definida como igual a 500 mcg de fluticasona ou equivalente por dia.

Exacerbações

Na população global do DRI12544 e QUEST, os indivíduos que receberam dupilumab 200 mg ou 300 mg em semanas alternadas, tiveram reduções significativas na taxa de exacerbações graves de asma em comparação com o placebo. Houve maior redução nas exacerbações em indivíduos com níveis basais de biomarcadores inflamatórios tipo 2 mais elevados, tais como o nível de eosinófilos no sangue ou FeNO (ver tabela 10 e tabela 11)

Tabela 10: Taxa de exacerbações graves em DRI12544 e QUEST (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células/μl)

Tratamento	Eosinófilos no sangue na linha de base	
	≥150 células/μl	≥300 células/μl

	Exacerbações por Ano			Redução (%)	Exacerbações por Ano			% redução
	N	Taxa (95% IC)	Taxa rácio (95%IC)		N	Taxa (95% IC)	Taxa rácio (95%IC)	
Todas as exacerbações graves								
Estudo DRI12544								
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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)		
Estudo QUEST								
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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)		

^avalor p = 0,0003, ^bvalor p = 0,0001, ^cvalor p = 0,0116, ^dvalor p = 0,0024, ^evalor p < 0,0001 (todos estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade); ^fvalor p nominal < 0,0001

Tabela 11: Taxa de exacerbações graves no QUEST definido pela linha de base nos Subgrupos de FeNO

Tratamento	Exacerbações por Ano			% redução
	N	Taxa (95% IC)	Taxa racio (95%IC)	
FeNO ≥25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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 Q2W	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 Q2W	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^avalor p nominal < 0,0001

Na análise conjunta de DRI12544 e QUEST, as hospitalizações e/ou atendimentos de emergência devido a exacerbações graves foram reduzidas em 25,5 % e 46,9 % com dupilumab 200 mg ou 300 mg em semanas alternadas, respetivamente.

Função pulmonar

Foram observados aumentos clinicamente significativos no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 para DRI12544 e QUEST. Houve uma melhoria acentuada no FEV₁, em indivíduos com níveis basais mais elevados dos biomarcadores inflamatórios tipo 2, por exemplo, eosinófilos no sangue ou FeNO (ver tabela 12 e tabela 13).

Foram observadas melhorias significativas no FEV₁ tão cedo quanto a 2^a semana após a primeira dose de dupilumab para as dosagens de 200 mg e 300 mg e foram mantidas até a semana 24 (DRI12544) e a semana 52 no QUEST (ver Figura 3).

Figura 1: Variação Média desde a baseline no FEV₁ (L) pré-broncodilatador ao longo do Tempo (eosinófilos basais ≥ 150 e ≥ 300 células/ μ l e FeNO ≥ 25 ppb) em QUEST

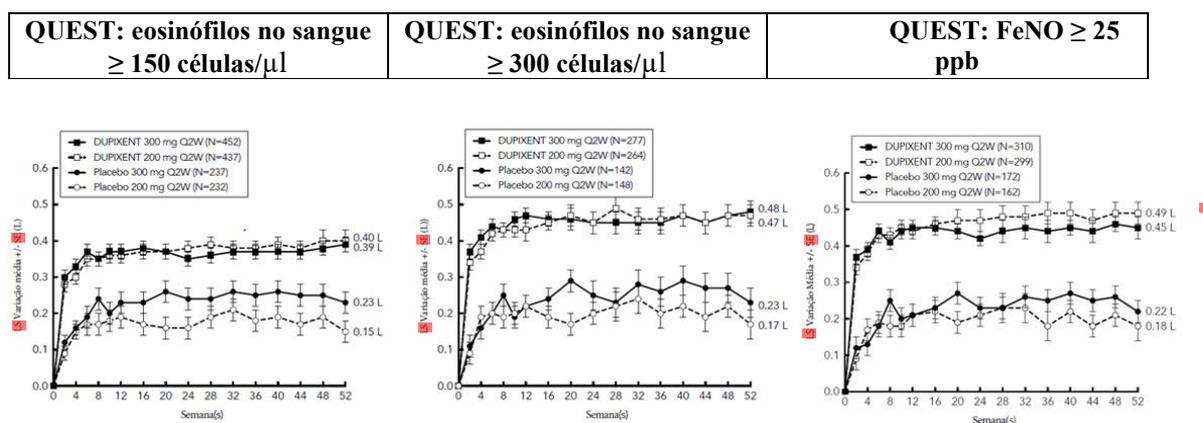


Tabela 12: Alteração média da baseline no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 em DRI12544 e QUEST (eosinófilos basais no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células/ μ l)

Tratamento	Eosinófilos no sangue na linha de base					
	≥ 150 células/ μ l			≥ 300 células/ μ l		
	N	Média de MQ Δ desde a baseline L (%)	Diferença média de MQ vs. placebo (95% IC)	N	Média de MQ Δ desde a baseline L (%)	Diferença média de MQ vs. placebo (95% IC)
Estudo DRI12544						
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
Dupilumab300 mg Q2W	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)	
Estudo QUEST						
Dupilumab200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11, 0,23)	26	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13, 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		14	0,21 (15,6)	
Dupilumab300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	27	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
				7		

Placebo	237	0,22 (14,2)		14 2	0,22 (14,4)	
---------	-----	-------------	--	---------	-------------	--

^avalor p < 0,0001, ^bvalor p = 0,0004, ^cvalor p = 0,0008, ^dvalor p = 0,0063, ^evalor p < 0,0001 (todos estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade); ^fvalor p nominal < 0,0001

Tabela 13: Variação média da linha de base no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 e semana 52 no QUEST pelos subgrupos da linha de base FeNO

Tratamento	N	Semana 12		Semana 52	
		Média de MQ Δ desde a linha de base L (%)	Diferença média de MQ vs. placebo (95% IC)	Média de MQ Δ desde a linha de base L (%)	Diferença média de MQ vs. placebo (95% IC)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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 Q2W	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 Q2W	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 %)	

^avalor p nominal < 0,0001

Qualidade de vida /resultados notificados pelo doente com asma

O objetivo secundário pré-definido de ACQ-5 e AQLQ (S) e taxas de resposta, foram analisados às 24 semanas (DRI12544 e VENTURE) e às 52 semanas (QUEST, Tabela 14). A taxa de resposta foi definida como uma melhoria na pontuação de 0,5 ou mais (escala 0-6 para ACQ-5 e 1-7 para AQLQ (S)). Foram observadas tão cedo quanto na semana 2 melhorias no ACQ-5 e AQLQ (S) e mantidas por 24 semanas no estudo DRI12544 e mantidas por 52 semanas no estudo QUEST. Foram observados resultados semelhantes no VENTURE.

Tabela 14: Taxas de respondedor ACQ-5 e AQLQ(S) na semana 52 em QUEST

PRO	Tratamento	EOS ≥150 células/μl		EOS ≥300 células/μl		FeNO ≥25 ppb	
		N	Taxa de respondedor %	N	Taxa de respondedor (%)	N	Taxa de respondedor (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2

AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Estudo de redução oral de corticosteroides (VENTURE)

VENTURE avaliou o efeito do dupilumab na redução do uso de corticosteroides orais de manutenção. As características da linha de base são apresentadas na Tabela 9. Todos os doentes receberam corticosteroides orais durante pelo menos 6 meses antes do início do estudo. O uso médio inicial de corticosteroides orais foi de 11,75 mg no grupo placebo e 10,75 mg no grupo que recebeu dupilumab.

Neste ensaio de 24 semanas, as exacerbações da asma (definidas como um aumento temporário na dose de corticosteroide oral por pelo menos 3 dias) foram reduzidos em 59% em indivíduos que estavam a receber dupilumab em comparação com os que estavam a receber placebo (taxa anual 0,65 e 1,60 para o grupo dupilumab e placebo, respetivamente; taxa de 0,41 [IC 95% 0,26; 0,63]) e melhora no FEV₁ pré-broncodilatador do período basal até a semana 24 foi maior em indivíduos que receberam dupilumab comparados com placebo (diferença média de MQ para dupilumab versus placebo de 0,22 L [95 % IC: 0,09 a 0,34 L]). Os efeitos na função pulmonar, nos esteroides orais e na redução da exacerbação foram semelhantes, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores inflamatórios do tipo 2 (por exemplo, eosinófilos no sangue, FeNO). O ACQ-5 e o AQLQ (S) também foram avaliados no VENTURE e mostraram melhorias semelhantes às do QUEST.

Os resultados do VENTURE pelos biomarcadores de linha de base são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Efeito do dupilumab na redução da dose de OCS, VENTURE (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células / μl e FeNO ≥ 25 ppb)

	Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 150 células/ μl		Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/ μl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Placebo N=57
Objetivo primário (semana 24)						
Redução percentual em OCS desde a linha de base						
Redução percentual média global em linha de base (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Diferença (% [95% IC]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
Redução % média diária de dose de OCS desde a linha de base	100	50	100	50	100	50

Redução percentual desde a linha de base	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
100 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 90 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 75 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
≥ 50 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
> 0 %	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sem redução ou sem aumento da dose de OCS, ou abandonaram o estudo						
Objetivo secundário (semana 24)^a						
Proporção de doentes que atingiram redução de dose de OCS para <5 mg/dia	77	44	84	40	79	34
Rácio de Odds (95% IC)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^amodelo estimado por regressão logística, ^bvalor p nominal < 0,0001, ^cvalor p nominal = 0,0001, ^dvalor p nominal = 0,0002

Estudo de extensão de longo prazo (TRAVERSE)

A segurança de longo prazo de dupilumab em 2193 adultos e 89 adolescentes com asma moderada a grave, incluindo 185 adultos com asma dependente de corticosteroides orais, que participaram nos ensaios clínicos anteriores de dupilumab (DRI12544, QUEST e VENTURE), foi avaliada no estudo de extensão aberto (TRAVERSE) (ver secção 4.8). A eficácia foi medida como um parâmetro de avaliação secundário, foi semelhante aos resultados observados nos estudos principais e foi mantida até às 96 semanas. Nos adultos com asma dependente de corticosteroides orais, houve redução sustentada nas exacerbações e melhoria da função pulmonar até às 96 semanas, apesar da diminuição ou descontinuação da dose de corticosteroides orais.

Estudo pediátrico (6 a 11 anos de idade; VOYAGE)

A eficácia e a segurança do dupilumab em doentes pediátricos foram avaliadas num estudo multicêntrico de 52 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (VOYAGE) em 408 doentes dos 6 aos 11 anos de idade, com asma moderada a grave com uma dose média ou elevada de ICS e um medicamento de controlo ou com apenas ICS de dose elevada. Os doentes foram randomizados para dupilumab (N=273) ou placebo (N=135) a cada duas semanas com base no peso corporal < 30 kg ou ≥ 30 kg, respectivamente. A eficácia foi avaliada em populações com inflamação tipo 2 definida como os níveis de eosinófilos no sangue ≥ 150 células/μl ou FeNO ≥ 20 ppb.

O endpoint primário foi a taxa anual de acontecimentos de exacerbação grave durante o período controlado por placebo de 52 semanas e o endpoint secundário chave foi a variação da linha basal na percentagem de FEV₁ pré-broncodilatador previsto na semana 12. Os endpoints secundários adicionais incluíram variação média das taxas desde a linha basal e taxa de respondedores nas pontuações de ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA.

As características demográficas e de linha de base do estudo VOYAGE são apresentadas na tabela 16.

Table 16. Demografia e características da linha de base do estudo VOYAGE

Parâmetros	Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 150 células/μl ou FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	Eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/μl (N = 259)
Média de idades (anos) (DP)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Feminino	34,3	32,8
% Caucasiano	88,6	87,3
Peso corporal médio (kg)	36,09	35,94
Média de exacerbações no ano passado (\pm DP)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dose ICS (%) Média Elevada	55,7 43,4	54,4 44,4
Pre-dose FEV ₁ (L) na linha de base (\pm SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Percentagem média prevista FEV ₁ (%) (\pm DP)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% média de reversibilidade (\pm DP)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Pontuação média ACQ-7-IA (\pm DP)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Pontuação média PAQLQ(S)-IA (\pm DP)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
História Médica Atópica % Geral (DA %, RA %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Média total IgE IU/ml (\pm DP)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Média FeNO ppb (\pm DP)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% doentes com FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Contagem média de eosinófilos na linha de base (\pm DP) células/ μ l	570 (380)	710 (360)
% doentes com EOS ≥ 150 células/ μ l ≥ 300 células/ μ l	94,6 74	0 100

ICS = corticosteróides inalados; FEV₁ = volume expiratório forçado 1º segundo; ACQ-7-IA = Questionário de Controle da Asma-7 Administrado pelo Entrevistador; PAQLQ(S)-IA = Questionário de Qualidade de Vida da Asma Pediátrica com Atividades Padronizadas-Administrado pelo Entrevistador; DA = dermatite atópica; RA = rinite alérgica; EOS = eosinófilos no sangue; FeNO = fração de óxido nítrico expirado.

Dupilumab reduziu significativamente a taxa anual de acontecimentos de exacerbação de asma grave durante os o período de tratamento de 52 semanas em comparação com placebo na população com inflamação do tipo 2 e na população definida por eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/ μl ou por FeNO na linha de base ≥ 20 ppb. Foram observadas melhorias clinicamente significativas na percentagem prevista do FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12. Foram também observadas melhorias para ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA na semana 24 e foram mantidas na semana 52. Foram observadas maiores taxas de resposta para ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA em comparação com placebo na semana 24. Os resultados de eficácia para VOYAGE são apresentados na Tabela 17.

Na população com inflamação tipo 2, a mudança média de MQ em relação à linha de base no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 foi de 0,22 l no grupo dupilumab e 0,12 l no grupo placebo, com uma diferença média de MQ em relação ao placebo de 0,10 l (IC 95%: 0,04, 0,16). O efeito do tratamento foi mantido durante o período de tratamento de 52 semanas, com uma diferença média de MQ em relação ao placebo de 0,17 l (IC 95%: 0,09, 0,24) na semana 52.

Na população definida por eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/ μl , a variação média da MQ em relação à linha de base no FEV₁ pré-broncodilatador na semana 12 foi de 0,22 l no grupo dupilumab e 0,12 l no grupo placebo, com diferença média da MQ em relação ao placebo de 0,10 l (IC 95%: 0,03, 0,17). O efeito do tratamento foi mantido durante o período de tratamento de 52 semanas, com uma diferença média de MQ relativamente ao placebo de 0,17 l (IC 95%: 0,09, 0,26) na semana 52.

Em ambas as populações de eficácia primária, ocorreu uma rápida melhoria no FEF25-75% e no FEV₁/CVF (o início de uma diferença foi observado já na semana 2) e mantido ao longo do período de tratamento de 52 semanas, ver Tabela 17.

Tabela 17: Taxa de exacerbações graves, variação média em relação à linha de base no FEV₁, taxas de resposta para ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA no VOYAGE

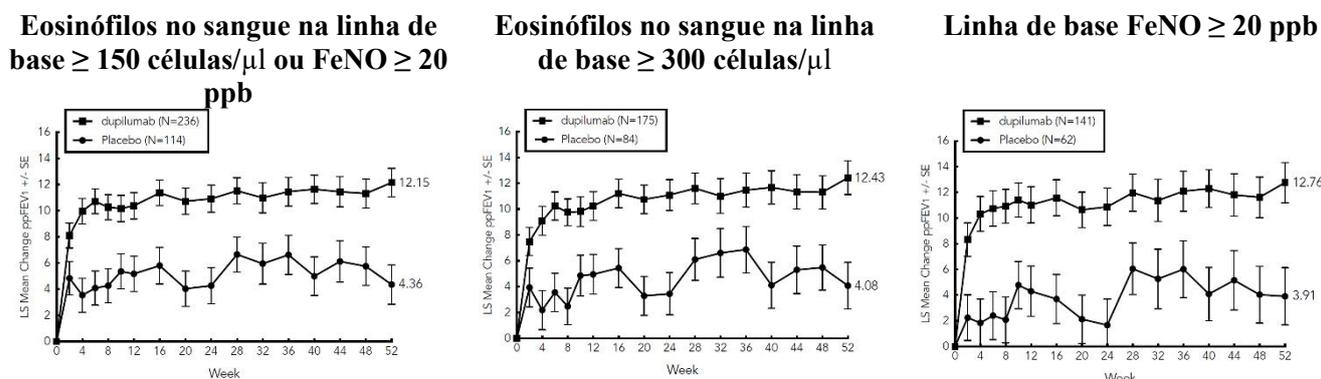
Treatment	EOS ≥ 150 células/ μl ou FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 células/ μl			FeNO ≥ 20 ppb		
	N	Taxa (IC 95%)	Taxa Rácio (IC 95%)	N	Taxa (IC 95%)	Taxa Rácio (IC 95%)	N	Taxa (IC 95%)	Taxa Rácio (IC 95%)
Taxa anual de exacerbações graves durante 52 semanas									
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 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)	
Variação média prevista desde a linha de base em percentagem do FEV₁ na semana 12									
	N	Média de MQ Δ desde a linha de base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde a linha de base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde a linha de base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 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	
Varição média prevista desde a linha de base em percentagem do FEF 25-75% na semana 12									
	N	Média de MQ Δ desde linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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	
Varição média desde a linha de base no FEV₁/FVC %									
	N	Média de MQ Δ desde linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)	N	Média de MQ Δ desde linha da base	Diferença média de MQ vs. placebo (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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 na semana 24^a									
	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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 na semana 24^a									
	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)	N	Taxa de respondedores %	OR vs. placebo (IC 95%)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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 a taxa de respondedores foi definida como uma melhoria da pontuação de 0,5 ou mais (escala de 0-6 para ACQ-7-IA e 1-7 para PAQLQ(S))									
^b valor p < 0,0001; ^c valor p < 0,001, ^d valor p < 0,01 (todos estatisticamente significativos vs placebo com ajuste para multiplicidade); ^e valor p nominal < 0,0001, ^f valor p nominal < 0,01, ^g valor p nominal < 0,05									

Observaram-se melhorias significativas na percentagem prevista para FEV₁ no início da semana 2 e foram mantidas até à semana 52, no estudo VOYAGE.

As melhorias na percentagem prevista para FEV₁ ao longo do tempo no estudo VOYAGE são apresentadas na Figura 2.

Figura 2: Variação média desde a linha de base na percentagem prevista para FEV₁ (L) pré-broncodilatador ao longo do tempo no estudo VOYAGE (eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 150 células/ μ l ou FeNO ≥ 20 ppb, eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/ μ l, e FeNO ≥ 20 ppb)



No estudo VOYAGE, na população com inflamação tipo 2, a média anual do número total de ciclos de corticosteroides sistémicos devido à asma foi reduzido em 59,3% em relação ao placebo (0,350 [IC 95%: 0,256, 0,477] versus 0,860 [IC 95%: 0,616, 1,200]). Na população definida por eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/ μ l, a média anual do número total de ciclos de corticosteroides sistémicos devido à asma foi reduzido em 66,0% em relação ao placebo (0,274 [IC 95%: 0,188, 0,399] versus 0,806 [IC 95%: 0,563, 1,154]).

O dupilumab melhorou o estado geral de saúde, medido pela Escala Analógica Visual da Qualidade de Vida Europeia de 5 Dimensões (EQ-VAS) tanto na população com inflamação do tipo 2 como na população com contagem de eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/ μ l na semana 52; a diferença média de MQ em relação ao placebo foi de 4,73 (IC 95%: 1,18; 8,28) e 3,38 (IC 95%: -0,66; 7,43), respetivamente.

O dupilumab reduziu o impacto da asma dos doentes pediátricos na qualidade de vida do cuidador, tal como medida pelo Questionário da Qualidade de Vida da Asma Pediátrica (PACQLQ) tanto na população com inflamação tipo 2 como na população com contagem de eosinófilos no sangue na linha de base ≥ 300 células/ μ l na semana 52; a diferença média de MQ em relação ao placebo foi de 0,47 (IC 95%: 0,22; 0,72) e 0,50 (IC 95%: 0,21; 0,79), respetivamente.

Estudo de extensão a longo prazo (EXCURSION)

A eficácia de dupilumab, medida como objetivo secundário, foi avaliada em 365 doentes com asma pediátrica (6 a 11 anos de idade) no estudo de extensão a longo prazo (EXCURSION). Houve reduções sustentadas nas exacerbações que requereram hospitalização e/ou visitas às urgências e uma redução da exposição a corticosteroides sistémicos orais. Foram observadas melhorias sustentadas na função pulmonar através de múltiplos parâmetros, incluindo a percentagem do FEV₁ previsto, percentagem do FVC previsto, relação FEV₁/FVC prevista e percentagem do FEF 25-75% previsto. Além disso, 75% dos doentes alcançaram e/ou mantiveram a função pulmonar normal com a percentagem do FEV₁ pré-broncodilatador previsto $> 80\%$ no final do EXCURSION. A eficácia foi mantida no tratamento cumulativo com duração de até 104 semanas (VOYAGE e EXCURSION).

População pediátrica

Dermatite atópica

A segurança e a eficácia do dupilumab foram estabelecidas em doentes pediátricos com 6 meses de idade ou mais com dermatite atópica. A utilização de dupilumab nesta faixa etária é suportada pelo estudo AD-1526, que incluiu 251 adolescentes com idades compreendidas entre

os 12 e os 17 anos com dermatite atópica moderada a grave, pelo estudo AD-1652, que incluiu 367 doentes pediátricos com idades compreendidas entre 6 e 11 anos com dermatite atópica grave, e pelo estudo AD-1539 que incluiu 162 crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 5 anos com dermatite atópica moderada a grave (125 das quais tinham dermatite atópica grave). A utilização a longo prazo é suportada pelo estudo AD-1434, que incluiu 823 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 meses e os 17 anos, incluindo 275 adolescentes, 368 crianças dos 6 aos 11 anos de idade, e 180 crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade. A segurança e eficácia foram geralmente consistentes entre crianças dos 6 meses aos 5 anos, dos 6 aos 11 anos, adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade) e doentes adultos com dermatite atópica (ver secção 4.8). A segurança e eficácia em doentes pediátricos com <6 meses de idade, com dermatite atópica não foram estabelecidas.

Asma

Um total de 107 adolescentes com idade entre 12 e 17 anos com asma moderada a grave foram incluídos no estudo QUEST e receberam 200 mg (N = 21) ou 300 mg (N = 18) de dupilumab (ou placebo correspondente 200 mg [N = 34] ou 300 mg [N = 34]) em semanas alternadas. A eficácia em relação às exacerbações da asma grave e à função pulmonar foi observada em adolescentes e adultos. Para ambas as doses de 200 mg e 300 mg em semanas alternadas, foram observadas melhorias significativas no FEV₁ (alteração média de MQ desde o início do estudo na semana 12) (0,36 l e 0,27 l, respetivamente). Para a dose de 200 mg em semanas alternadas, os doentes tiveram uma redução na taxa de exacerbações graves que foi consistente com os adultos. A segurança e a eficácia em doentes pediátricos (<12 anos de idade) com asma grave não foram estabelecidas. O perfil de segurança em adolescentes foi de forma geral semelhante ao dos adultos.

Um total de 89 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos com asma moderada a grave foram incluídos no estudo aberto de longo prazo (TRAVERSE). Neste estudo, a eficácia foi medida como um parâmetro secundário, foi semelhante aos resultados observados nos estudos principais e sustentada até às 96 semanas.

Um total de 408 crianças de 6 a 11 anos com asma moderada a grave foi incluída no estudo VOYAGE, que avaliou doses de 100 mg 2QW e 200 mg 2QW. A eficácia da dupilumab 300 mg Q4W em crianças de 6 a 11 anos é extrapolada a partir da eficácia de 100 mg e 200 mg Q2W em VOYAGE e 200 mg e 300 mg Q2W em adultos e adolescentes (QUEST). Os doentes que completaram o período de tratamento do estudo VOYAGE puderam participar do estudo de extensão de rótulo aberto (EXCURSION). Dezoito doentes (≥ 15 kg a < 30 kg) de 365 doentes foram expostos a 300 mg Q4W neste estudo, e o perfil de segurança foi semelhante ao observado no VOYAGE. A segurança e a eficácia em doentes pediátricos com asma com menos de < 6 anos não foram estabelecidas.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com dupilumab na asma em um ou mais subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). As obrigações relacionadas com os planos de investigação pediátrica para a dermatite atópica foram cumpridas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do dupilumab é semelhante em doentes com dermatite atópica e asma.

Absorção

Após uma dose subcutânea (SC) única de 75-600 mg de dupilumab em adultos, a mediana do tempo até à concentração sérica máxima (t_{max}) foi de 3-7 dias. Calcula-se que a biodisponibilidade absoluta de dupilumab após uma dose SC é semelhante em doentes com DA

e asma, no intervalo de 61 % e 64 %, conforme determinado por uma análise de farmacocinética (FC) populacional.

As concentrações de estado estacionário foram alcançadas na semana 16, após a administração de uma dose inicial de 600 mg e de uma dose de 300 mg em semanas alternadas. Nos ensaios clínicos, as concentrações mínimas no estado estacionário médias \pm DP variaram entre 60,3 \pm 35,1 mcg/ml e 79,9 \pm 41,4 mcg/ml para uma dose de 300 mg dose e de 29,2 \pm 18,7 a 36,5 \pm 22,2 mcg/ml para uma dose de 200 mg administrada em semanas alternadas em adultos.

Distribuição

Foi calculado um volume de distribuição para o dupilumab de cerca de 4,6 l pela análise de FC populacional, indicando que o dupilumab é distribuído principalmente no sistema vascular.

Biotransformação

Não foram realizados estudos específicos do metabolismo, porque o dupilumab é uma proteína. É de esperar que o dupilumab se degrade em péptidos pequenos e aminoácidos individuais.

Eliminação

A eliminação do dupilumab é mediada por vias paralelas lineares e não lineares. Para concentrações mais elevadas, a eliminação do dupilumab ocorre principalmente através de uma via proteolítica não saturável, ao passo que, para concentrações mais baixas, predomina a eliminação saturável não linear mediada pelo alvo IL-4R α .

Após a última dose de estado estacionário de 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W, ou 200 mg Q4W de dupilumab, a mediana do tempo para ficarem abaixo do limite de deteção inferior, calculada pela análise de FC populacional, variaram de 9-13 semanas em adultos e adolescentes e são aproximadamente 1,5 vezes e 2,5 vezes mais longas em doentes pediátricos de 6 a 11 anos e em doentes pediátricos com menos de 6 anos de idade, respetivamente.

Linearidade/não linearidade

Devido a uma depuração não linear, a exposição ao dupilumab, medida pela área sob a curva da concentração-tempo, aumenta com a dose de uma forma superior a proporcional à dose, após doses SC únicas variando entre 75 mg e 600 mg.

Populações especiais

Sexo

Não se constatou que o sexo estivesse associado a qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistémica ao dupilumab, determinada pela análise da FC populacional.

Idosos

Dos 1539 doentes com dermatite atópica, incluindo doentes com dermatite atópica nas mãos e nos pés expostos a dupilumab num estudo de Fase 2 de intervalo de dose ou em estudos de Fase 3 controlados por placebo, um total de 71 tinha idade igual ou superior a 65 anos. Embora não tenham sido observadas diferenças em termos de segurança ou eficácia entre os doentes mais velhos e os mais jovens adultos com dermatite atópica, o número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não é suficiente para determinar se estes respondem de forma diferente dos doentes mais jovens.

Não se constatou que a idade estivesse associada a qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica ao dupilumab, determinada pela análise da FC populacional. Contudo, apenas foram incluídos 61 doentes com mais de 65 anos de idade nesta análise.

Dos 1 977 doentes com asma expostos ao dupilumab, um total de 240 doentes tinha 65 anos ou mais e 39 doentes tinham 75 anos ou mais. A eficácia e segurança nesta faixa etária foram semelhantes à população total do estudo.

Raça

Não se constatou que a raça estivesse associada a qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica ao dupilumab, determinada pela análise da FC populacional.

Compromisso hepático

Não é de esperar que o dupilumab, sendo um anticorpo monoclonal, sofra eliminação hepática significativa. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do dupilumab.

Compromisso renal

Não é de esperar que o dupilumab, sendo um anticorpo monoclonal, sofra eliminação renal significativa. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do dupilumab. A análise da FC populacional não identificou a insuficiência renal ligeira ou moderada como tendo uma influência clinicamente significativa na exposição sistêmica ao dupilumab. Estão disponíveis dados muito limitados sobre doentes com insuficiência renal grave.

Peso corporal

As concentrações mínimas de dupilumab eram inferiores em indivíduos com peso corporal mais elevado, sem impacto significativo na eficácia.

População pediátrica

Dermatite atópica

Com base na análise farmacocinética da população, a idade não afetou a depuração de dupilumab em adultos e em doentes pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade. Em doentes pediátricos dos 6 meses aos 5 anos de idade, a eliminação aumentou com a idade, mas é acomodada no regime de dose recomendada.

A farmacocinética de dupilumab em doentes pediátricos (<6 meses de idade) ou peso corporal <5 kg com dermatite atópica não foi estudada.

Para adolescentes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica que receberam uma dosagem em semanas alternadas (Q2W) com 200 mg (<60 kg) ou 300 mg (≥60 kg), a concentração média ± DP no estado estacionário de dupilumab foi de 54,5 ± 27,0 mcg/ml.

Para crianças de 6 a 11 anos de idade com dermatite atópica que receberam uma dosagem a cada quatro semanas (Q4W) de 300 mg (≥ 15 kg) em AD-1652, a concentração média de ± DP no estado estacionário foi de 76,3 ± 37,2 mcg/ml. Na semana 16 em AD-1434 em crianças de 6 a 11 anos de idade que iniciaram a dosagem a cada quatro semanas (Q4W) com 300 mg (≥ 15 kg), e cuja dose foi aumentada para a dosagem em semanas alternadas (Q2W) com 200 mg (≥ 15 a <60 kg) ou 300 mg (≥ 60 kg), a média ± DP da concentração mínima no estado estacionário foi de 108 ± 53,8 mcg/ml. Para crianças de 6 a 11 anos de idade que receberam 300 mg Q4W, as doses iniciais de 300 mg nos dias 1 e 15 produziram exposição em estado estacionário semelhante à dose inicial de 600 mg no dia 1, com base em simulações de farmacocinética.

Para crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica a receber a cada quatro semanas (Q4W) 300 mg (≥ 15 a < 30 kg) ou 200 mg (≥ 5 a < 15 kg), a média \pm DP da concentração em estado estacionário foi de $110 \pm 42,8$ mcg/mL e de $109 \pm 50,8$ mcg/mL, respetivamente.

Asma

A farmacocinética do dupilumab em doentes pediátricos (< 6 anos de idade) com asma não foi estudada.

Foram incluídos no estudo QUEST um total de 107 adolescentes com asma com idades entre os 12 e 17 anos. A concentração média \pm DP de dupilumab no estado estacionário foi de $107 \pm 51,6$ mcg/ml e $46,7 \pm 26,9$ mcg/ml, respetivamente, para 300 mg ou 200 mg administrados em semanas alternadas. Não foi observada nenhuma diferença farmacocinética relacionada à idade em doentes adolescentes após a correção do peso corporal.

No estudo VOYAGE, a farmacocinética do dupilumab foi investigada em 270 doentes com asma moderada a grave após administração subcutânea de 100 mg Q2W (para 91 crianças com peso < 30 kg) ou de 200 mg Q2W (para 179 crianças com peso ≥ 30 kg). O volume de distribuição para o dupilumab de aproximadamente 3,7 l foi estimado por análise da FC populacional. As concentrações em estado estacionário foram alcançadas na semana 12. A concentração média do estado estacionário do DP foi de $58,4 \pm 28,0$ mcg/ml e $85,1 \pm 44,9$ mcg/ml, respetivamente. A simulação de uma dose subcutânea de 300 mg Q4W em crianças de 6 a 11 anos com peso corporal ≥ 15 kg a < 30 kg e ≥ 30 kg a < 60 kg resultou nas concentrações mínimas do estado estacionário previstas semelhantes às concentrações mínimas observadas de 200 mg Q2W (≥ 30 kg) e 100 mg Q2W (< 30 kg), respetivamente. Além disso, a simulação de uma dose subcutânea 300 mg Q4W em crianças de 6 a 11 anos com peso corporal de ≥ 15 kg a < 60 kg resultou nas concentrações mínimas previstas de estado estacionário semelhantes às demonstradas como eficazes em adultos e adolescentes. Após a última dose em estado estacionário, o tempo médio de redução das concentrações de dupilumab abaixo do limite inferior de deteção, estimado pela análise da FC da população, foi de 14 a 18 semanas para 100 mg Q2W, 200 mg Q2W ou 300 mg Q4W.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida (incluindo objetivos de farmacologia de segurança) e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

O potencial mutagénico de dupilumab não foi avaliado; contudo, não é de esperar que os anticorpos monoclonais alterem o ADN ou os cromossomas.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com dupilumab. Uma avaliação das evidências disponíveis relacionadas com a inibição da IL-4R α e de dados de toxicologia animal com anticorpos substitutos não sugerem um potencial carcinogénico acrescido para o dupilumab.

Durante um estudo de toxicologia reprodutiva realizado em macacos, utilizando um anticorpo substituto específico para a IL-4R α de macaco, não foram observadas anomalias fetais para doses que saturam a IL-4R α .

Um estudo avançado do desenvolvimento pré e pós-natal não revelou efeitos adversos nas progenitoras nem nas crias até 6 meses pós-parto/pós-nascimento.

Estudos de fertilidade realizados em ratinhos macho e fêmea utilizando um anticorpo substituto contra o IL-4R α não demonstraram compromisso da fertilidade (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Monocloridrato de L-arginina
L-histidina
Monocloridrato de L-histidina mono-hidratada
Polissorbato 80 (E433)
Acetato de sódio trihidrato
Ácido acético glacial (E260)
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Se necessário, a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia podem ser retiradas do frigorífico e conservadas na embalagem durante um máximo de 14 dias à temperatura ambiente até 25 °C, enquanto protegidas da luz. A data de remoção do frigorífico deve ser registada no espaço fornecido na embalagem exterior. A embalagem deve ser rejeitada caso permaneça fora do frigorífico por mais de 14 dias ou se a data de validade tiver sido ultrapassada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dupixent 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

1,14 ml de solução numa seringa pré-cheia de vidro de Tipo 1 transparente siliconizado com proteção da agulha, com uma agulha fixa de parede fina de aço inoxidável inclusa de calibre 27 e 12,7 mm (½ polegada)

Apresentações:

- 1 seringa pré-cheia
- 2 seringas pré-cheias
- Embalagem múltipla contendo 6 (3 conjuntos de 2) seringas pré-cheias

Dupixent 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

1,14 ml de solução numa seringa de vidro de Tipo 1 transparente siliconizado numa caneta pré-cheia, com uma agulha fixa de parede fina de aço inoxidável de calibre 27 e 12,7 mm (½ polegada).

A caneta pré-cheia está disponível com uma tampa redonda e janela de visualização oval rodeada por uma seta ou com uma tampa quadrada com ranhuras e uma janela de visualização oval sem seta.

Apresentações:

- 1 caneta pré-cheia
- 2 canetas pré-cheias
- 6 canetas pré-cheias
- Embalagem múltipla contendo 6 (2 conjuntos de 3) canetas pré-cheias

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No final do folheto informativo são fornecidas instruções detalhadas para a administração de Dupixent em seringa pré-cheia ou em caneta pré-cheia.

A solução deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Se a solução estiver turva, descorada ou contiver partículas visíveis, a mesma não deve ser utilizada.

Após retirar a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia de 200 mg do frigorífico, deve deixar-se atingir a temperatura ambiente até 25 °C, aguardando 30 minutos, antes de injetar Dupixent.

A seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia não deve ser exposta ao calor ou à luz solar direta e não deve ser agitada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Após utilização, colocar a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia num recipiente para objetos cortantes e eliminar de acordo com os regulamentos locais. Não reciclar o recipiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de setembro de 2017
Data da última renovação: 02 de setembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)
DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S)
RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO
LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO
FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À
UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO
MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSELAER
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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR
Seringa pré-cheia com proteção da agulha 300 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução (150 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia com proteção da agulha
2 seringas pré-cheias com proteção da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.

Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/005 1 seringa pré-cheia com proteção da agulha

EU/1/17/1229/006 2 seringas pré-cheias com proteção da agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Dupixent 300 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM *BLUE BOX*)
Seringa pré-cheia com proteção da agulha 300 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução (150 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias com proteção da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.

Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/008 6 seringas pré-cheias com proteção da agulha (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dupixent 300 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)
Seringa pré-cheia com proteção da agulha 300 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução (150 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia com proteção da agulha

2 seringas pré-cheias com proteção da agulha

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Não agitar

Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.
Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/008 6 seringas pré-cheias com proteção da agulha (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Dupixent 300 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DATOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO

Seringa pré-cheia com proteção da agulha 300 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dupixent 300 mg injetável
dupilumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg/2 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR
Caneta pré-cheia 300 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução (150 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia
2 canetas pré-cheias
6 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.

Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/017 1 caneta pré-cheia

EU/1/17/1229/018 2 canetas pré-cheias

EU/1/17/1229/020 6 canetas pré-cheias

EU/1/17/1229/026 1 caneta pré-cheia

EU/1/17/1229/027 2 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dupixent 300 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR
Caneta pré-cheia 300 mg – Embalagem múltipla (contém Blue Box)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução (150 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 6 (2 conjuntos de 3) canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.

Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/028 6 canetas pré-cheias (2 conjuntos de 3)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Dupixent 300 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM INTERIOR
Caneta pré-cheia 300 mg – Embalagem múltipla (sem Blue Box)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução (150 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

3 canetas pré-cheias
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.

Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/028 6 canetas pré-cheias (2 conjuntos de 3)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dupixent 300 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO

Caneta pré-cheia 300 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dupixent 300 mg injetável
dupilumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg/2 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR
Seringa pré-cheia com proteção da agulha 200 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia com proteção da agulha
2 seringas pré-cheias com proteção da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.

Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/009 1 seringa pré-cheia com proteção da agulha

EU/1/17/1229/010 2 seringas pré-cheias com proteção da agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dupixent 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM *BLUE BOX*)
Seringa pré-cheia com proteção da agulha 200 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias com proteção da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.
Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/012 6 seringas pré-cheias com proteção da agulha (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dupixent 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)
Seringa pré-cheia com proteção da agulha 200 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia com proteção da agulha
2 seringas pré-cheias com proteção da agulha
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.
Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/012 6 seringas pré-cheias com proteção da agulha (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Dupixent 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO

Seringa pré-cheia com proteção da agulha 200 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dupixent 200 mg injetável

dupilumab

Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/1,14 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR
Caneta pré-cheia 200 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia
2 canetas pré-cheias
6 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.

Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/013 1 caneta pré-cheia

EU/1/17/1229/014 2 canetas pré-cheias

EU/1/17/1229/016 6 canetas pré-cheias

EU/1/17/1229/023 1 caneta pré-cheia

EU/1/17/1229/024 2 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Dupixent 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR
Caneta pré-cheia 200 mg – Embalagem múltipla (contém Blue Box)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 6 (2 conjuntos de 3) canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.

Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/025 6 canetas pré-cheias (2 conjuntos de 3)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Dupixent 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM INTERIOR
Caneta pré-cheia 200 mg – Embalagem múltipla (sem Blue Box)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dupixent 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dupilumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina monohidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

3 canetas pré-cheias
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Não agitar
Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O Dupixent pode ser conservado à temperatura ambiente até um máximo de 25 °C durante um período máximo de 14 dias, quando protegido da luz.
Utilizar no prazo de 14 dias após remoção do frigorífico ou descartar.

Data da remoção do frigorífico: / /

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1229/025 6 canetas pré-cheias (2 conjuntos de 3)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Dupixent 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**
RÓTULO
Caneta pré-cheia 200 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dupixent 200 mg injetável
dupilumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/1,14 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dupixent 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia dupilumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, porque contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Dupixent e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dupixent
3. Como utilizar Dupixent
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dupixent
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dupixent e para que é utilizado

O que é Dupixent

Dupixent contém a substância ativa dupilumab.

Dupilumab é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína especializada) que bloqueia a ação de proteínas chamadas interleucinas (IL)-4 e IL-13. Ambas desempenham um papel importante na origem dos sinais e sintomas de dermatite atópica, asma, rinossinusite crónica com polipose nasal (CRSwNP), prurigo nodular (PN) e esofagite eosinofílica (EoE).

Para que é utilizado Dupixent

Dupixent é utilizado para tratar adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave, também conhecida por eczema atópico. Dupixent também é utilizado para tratar crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade com dermatite atópica grave. Dupixent pode ser utilizado com medicamentos para o eczema que aplica na pele ou pode ser utilizado sozinho.

Dupixent também é utilizado com outros medicamentos para asma no tratamento de manutenção da asma grave em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos cuja asma não está controlada com os medicamentos atuais para a asma (por exemplo corticosteroides).

O Dupixent é também utilizado em associação com outros medicamentos para o tratamento de manutenção em adultos com CRSwNP cuja doença não está controlada com a terapêutica atual para a CRSwNP. O Dupixent pode igualmente reduzir a necessidade de cirurgia assim como da utilização de corticosteróides sistémicos.

O Dupixent é também utilizado para tratar adultos com prurigo nodular (PN) moderado a grave, também conhecido como prurigo nodular crónico (PNC). O Dupixent pode ser utilizado com medicamentos PN que aplica na pele ou pode ser utilizado sozinho.

O Dupixent é também utilizado para tratar adultos e adolescentes com 12 anos ou mais, pesando no mínimo 40 Kg, com esofagite eosinofílica (EoE).

Como funciona Dupixent

Utilizar Dupixent para a dermatite atópica (eczema atópico) pode melhorar o estado da sua pele e reduzir a comichão. Dupixent também mostrou melhorar os sintomas de dor, ansiedade e depressão associada à dermatite atópica. Além disso, Dupixent ajuda a melhorar o seu distúrbio do sono e a qualidade de vida geral.

O Dupixent ajuda a prevenir ataques graves de asma (exacerbações) e pode melhorar a sua respiração. Dupixent pode também ajudar a reduzir a quantidade de medicamentos de outro grupo de que necessita para controlar a sua asma, designados por corticosteroides orais, enquanto previne ataques de asma graves e melhora a respiração.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dupixent

Não utilize Dupixent:

- se tem alergia ao dupilumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
Se pensa que pode ser alérgico, ou se não tem a certeza, aconselhe-se com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dupixent.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dupixent:

Dupixent **não é um medicamento de emergência** e não deve ser usado para tratar um ataque súbito de asma.

Sempre que obtiver uma nova embalagem de Dupixent, é importante que anote a data e o número de lote (que se encontra na embalagem após "Lote") e que mantenha esta informação num local seguro.

Reações alérgicas

- Raramente, Dupixent pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas (hipersensibilidade) e reações anafiláticas e angioedema. Estas reações podem ocorrer entre alguns minutos até sete dias após a administração de Dupixent. Tem de estar atento a sinais destes problemas (ou seja, problemas respiratórios, inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua, desmaios, tonturas, sensação de tontura (pressão arterial baixa) febre, sensação geral de mal-estar, nódulos linfáticos inchados, urticária, comichão, dores articulares, erupção na pele) enquanto estiver a tomar Dupixent. Estes sinais estão listados na secção “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.
- Pare de tomar Dupixent e informe o seu médico ou procure assistência médica imediatamente se notar algum sinal de uma reação alérgica

Condições eosinofílicas

- Os doentes que tomam um medicamento para a asma, raramente desenvolvem inflamação dos vasos sanguíneos ou dos pulmões devido a um aumento de certos glóbulos brancos (eosinofilia).

- Desconhece-se se é causado por Dupixent. Geralmente, mas nem sempre, acontece em pessoas que também tomam um medicamento esteróide que está a ser descontinuado ou para o qual a dose está a ser reduzida.
- Informe imediatamente o seu médico se desenvolver uma combinação de sintomas tais como, doença tipo gripe, formigueiro ou dormência dos braços ou pernas, agravamento dos sintomas pulmonares e/ou erupção cutânea.

Infeções parasíticas (parasitas intestinais)

- Dupixent pode enfraquecer a sua resistência a infeções causadas por parasitas. Se já tiver uma infeção parasítica, esta deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com Dupixent.
- Fale com o seu médico se tiver diarreia, gases, desconforto no estômago, fezes gordurosas e desidratação, que podem ser sinal de uma infeção parasítica.
- Se vive numa região onde estas infeções são frequentes ou se vai viajar para uma dessas regiões, fale com o seu médico.

Asma

Se tem asma e está a tomar medicamentos para a asma, não mude ou pare os seus medicamentos para a asma sem falar com o seu médico. Fale com o seu médico antes de parar de utilizar Dupixent ou se a sua asma permanecer descontrolada ou piorar durante o tratamento com este medicamento.

Problemas oculares

Fale com o seu médico se tiver problemas oculares novos ou se os existentes se agravarem, incluindo dor ocular ou alterações da visão.

Crianças e adolescentes

- A segurança e os benefícios do Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com dermatite atópica com idade inferior a 6 meses.
- A segurança e os benefícios do Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com asma com menos de 6 anos de idade.
- A segurança e benefício do Dupixent em crianças com CRSwNP com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.
- A segurança e benefícios do Dupixent não são conhecidos em crianças com PN com idade inferior a 18 anos.
- A segurança e os benefícios de Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com EoE com idade inferior a 12 anos.

Outros medicamentos e Dupixent

Informe o seu médico ou farmacêutico

- se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
- se foi vacinado recentemente ou vai ser vacinado.

Outros medicamentos para a asma

Não pare ou reduza os seus medicamentos para a asma, a menos que seja instruído pelo seu médico.

- Estes medicamentos (especialmente os chamados corticosteróides) devem ser interrompidos gradualmente
- Isto deve ser feito sob a supervisão direta do seu médico e depende da sua resposta ao Dupixent.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Os efeitos deste medicamento nas mulheres grávidas são

desconhecidos; por conseguinte, é preferível evitar a utilização de Dupixent na gravidez, a não ser que o seu médico o aconselhe.

- Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento. Você e o seu médico devem decidir se vai continuar a amamentar ou vai utilizar Dupixent. Não deve fazer ambas as coisas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Dupixent influencie a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Dupixent contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 300 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Dupixent

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto Dupixent lhe será administrado

O seu médico irá decidir qual a dose de Dupixent que é correta para si.

Dose recomendada em adultos com dermatite atópica

Para doentes com dermatite atópica, a dose recomendada de Dupixent é:

- A dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg),
- Seguida de 300 mg administrados em semanas alternadas por injeção subcutânea.

Dose recomendada em adolescentes com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) com dermatite atópica é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes (em semanas alternadas)
menos de 60 kg	400 mg (duas injeções de 200 mg)	200 mg
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg

Dose recomendada em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent em crianças (6 aos 11 anos de idade) com dermatite atópica é baseada no peso corporal.

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 15 kg a menos de 60 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguido de 300 mg no Dia 15	300 mg a cada 4 semanas* começando 4 semanas após a dose do Dia 15
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg em semanas alternadas

*A dose pode ser aumentada para 200 mg em semanas alternadas com base na opinião do médico.

Dose recomendada em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent para crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 5 kg a menos de 15 kg	200 mg (uma injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas
de 15 kg a menos de 30 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas

Dose recomendada em adultos e adolescentes com asma (12 ou mais anos de idade)

Para doentes com asma grave e que tomam corticosteroides orais ou doentes com asma grave e dermatite atópica comórbida de moderada a grave ou em adultos com rinosinusite crónica com polipose nasal comórbida grave a dose recomendada de Dupixent é:

- Uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg),
- Seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

Para todos os outros doentes com asma grave, a dose recomendada de Dupixent é:

- Uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg)
- Seguida de 200 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

Dose recomendada para crianças com asma

A dose recomendada de Dupixent para crianças (6 a 11 anos de idade) com asma é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Doses iniciais e subsequentes
de 15 a menos de 30 kg	300 mg a cada quatro semanas
de 30 kg a menos de 60 kg	200 mg em semanas alternadas ou 300 mg a cada quatro semanas
60 kg ou mais	200 mg em semanas alternadas

Para doentes dos 6 aos 11 anos com asma e dermatite atópica grave, o seu médico irá decidir qual a dose de Dupixent adequada para si.

Dose recomendada em adultos com rinosinusite crónica com polipose nasal (CRSwNP)

Para a CRSwNP é recomendada uma dose inicial de 300 mg seguida de 300 mg administradas a cada duas semanas por injeção subcutânea.

Dose recomendada em adultos com prurigo nodular (PN)

Para doentes com prurigo nodular, a dose recomendada de Dupixent é:

- Uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg)
- Seguida de 300 mg dadas em semanas alternadas por injeção subcutânea.

Dose recomendada em doentes adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais) com esofagite eosinofílica (EoE)

Na EoE, a dose recomendada de Dupixent é de 300 mg administrados semanalmente por injeção subcutânea (para doentes com peso corporal de 40 kg ou mais).

A administração de Dupixent

Dupixent é administrado por injeção por baixo da pele (injeção subcutânea). Você e o seu médico ou enfermeiro devem decidir se deve injetar Dupixent a si próprio.

Antes de injetar Dupixent a si próprio deve ter sido treinado pelo seu médico ou enfermeiro. A sua injeção de Dupixent pode também ser administrada por um prestador de cuidados após formação adequada por um médico ou farmacêutico.

Cada seringa pré-cheia contém uma dose de Dupixent (300 mg). Não agite a seringa pré-cheia.

Leia cuidadosamente as “Instruções de utilização” incluídas no final do folheto informativo antes de utilizar Dupixent.

Se utilizar mais Dupixent do que deveria

Se utilizar mais Dupixent do que deveria ou a dose foi administrada demasiado cedo, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Dupixent

Caso se tenha esquecido de injetar uma dose de Dupixent, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Adicionalmente,

Se o seu esquema de doses for **todas as semanas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent o mais rápido possível e inicie um novo esquema de dose semanal a partir do momento em que se lembrar de dar a sua injeção de Dupixent.

Se o seu esquema de doses for **em semanas alternadas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent no prazo de 7 dias após a dose esquecida, depois continue com o seu esquema habitual.
- se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, aguarde pela próxima dose programada para dar a sua injeção de Dupixent.

Se o seu esquema de doses for **a cada 4 semanas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent no prazo de 7 dias após a dose esquecida, depois continue com o seu esquema habitual.
- se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, inicie um novo esquema de dose a cada 4 semanas a partir do momento em que se lembrar de dar a sua injeção Dupixent.

Se parar de utilizar Dupixent

Não pare de utilizar Dupixent sem antes falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Dupixent pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas (hipersensibilidade) raras incluindo reação anafilática, doença do soro ou reação semelhante à doença do soro; os sinais podem incluir:

- problemas respiratórios

- inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua (angioedema)
- desmaios, tonturas, sensação de tontura (pressão arterial baixa)
- febre
- sensação geral de mal-estar
- nódulos linfáticos inchados
- urticária
- comichão
- dores articulares
- erupção na pele

Se desenvolver uma reação alérgica, pare de utilizar Dupixent e fale com o seu médico imediatamente.

Outros efeitos indesejáveis

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas) :

- reações no local da injeção (tais como, vermelhidão, inchaço, e comichão, dor, nódos negros)
- vermelhidão e comichão dos olhos
- infecção dos olhos
- feridas herpéticas (nos lábios e pele)
- aumento de certos glóbulos brancos (eosinofilia)
- dor nas articulações (artralgia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua (angioedema)
- comichão, vermelhidão e inchaço das pálpebras
- inflamação da superfície do olho, por vezes com visão turva (queratite)
- erupção na pele da face ou vermelhidão
- secura dos olhos

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- reações alérgicas (hipersensibilidade) graves
- úlceras na camada transparente externa do olho, por vezes com visão turva (queratite ulcerativa)

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com asma

Frequentes: oxíuros (enterobíase)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dupixent

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Se necessário, a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia podem ser retiradas do frigorífico e conservadas na embalagem durante um máximo de 14 dias à temperatura ambiente até 25 °C, enquanto protegidas da luz. A data de remoção do frigorífico deve ser registada no espaço fornecido na embalagem exterior. A embalagem deve ser rejeitada caso permaneça fora do frigorífico por mais de 14 dias ou se a data de validade tiver sido ultrapassada.

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo, descorado ou tem partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dupixent

- A substância ativa é o dupilumab.
- Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução injetável (injetável).
- Os outros componentes são Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina mono-hidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Dupixent e conteúdo da embalagem

Dupixent é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido fornecida numa seringa pré-cheia de vidro com proteção da agulha.

Dupixent está disponível como seringas pré-cheias de 300 mg numa embalagem contendo 1 ou 2 seringas pré-cheias ou numa embalagem múltipla contendo 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

France
Sanofi Withrop 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

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-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

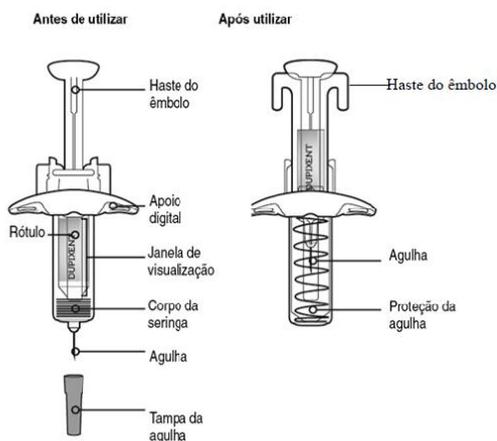
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Dupixent 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia com proteção da agulha dupilumab

Instruções de utilização

As peças da seringa pré-cheia de Dupixent com proteção da agulha são ilustradas nesta imagem.



Informação importante

Este dispositivo é uma seringa pré-cheia de utilização única. Contém 300 mg de Dupixent para injeção por baixo da pele (injeção subcutânea).

Não deve tentar administrar a si próprio ou a outra pessoa, a não ser que tenha recebido formação para tal do seu profissional de saúde. Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que Dupixent seja administrado por ou sob supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, Dupixent deve ser administrado por um cuidador.

- Leia atentamente todas as instruções antes de utilizar a seringa.
- Confirme junto do seu profissional de saúde com que frequência terá de injetar o medicamento.
- Peça ao seu profissional de saúde para lhe mostrar a forma correta de utilizar a seringa antes de injetar pela primeira vez.
- Mude de local de injeção para cada injeção.
- **Não** utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou estiver danificada.
- **Não** utilize a seringa se não tiver a tampa na agulha ou se não estiver firmemente encaixada.
- **Não** toque na haste do êmbolo até estar pronto para injetar.
- **Não** injete através da roupa.
- **Não** elimine quaisquer bolhas de ar na seringa.
- Para ajudar a evitar lesões acidentais com a agulha, cada seringa pré-cheia tem uma proteção da agulha que é ativada automaticamente para cobrir a agulha depois de ter aplicado a injeção.
- **Nunca** puxe a haste do êmbolo para trás.
- **Não** reutilize a seringa.

Como conservar Dupixent

- Mantenha a(s) seringa(s) fora do alcance das crianças.
- Mantenha as seringas não utilizadas na embalagem de origem e conserve no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.

- **Não** conserve Dupixent à temperatura ambiente (<25 °C) durante mais de 14 dias. Se precisar de remover permanentemente a embalagem do frigorífico, anote a data de remoção no espaço fornecido na embalagem exterior e utilize Dupixent no espaço de 14 dias.
- **Não** agite a seringa em momento algum.
- **Não** aqueça a seringa.
- **Não** congele a seringa.
- **Não** coloque a seringa exposta diretamente à luz solar.

Passo 1: Retire

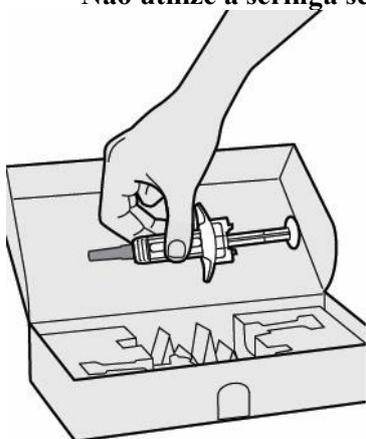
Retire a seringa da embalagem segurando pelo meio do corpo da seringa.



Não tire a tampa da agulha até estar pronto para injetar.



Não utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou estiver danificada.



Passo 2: Prepare

Certifique-se de que tem o seguinte:

- a seringa pré-cheia de Dupixent
- 1 toalhete com álcool*
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze*
- um recipiente para objetos cortantes* (ver Passo 12).

**Itens não incluídos na embalagem*

Examine o rótulo:

- Verifique o prazo de validade.
- Verifique se tem o medicamento e a dose corretos.



Não utilize a seringa se o prazo de validade tiver expirado.



Não conserve Dupixent à temperatura ambiente durante mais de 14 dias.



Passo 3: Inspeção

Examine o medicamento através da janela de visualização na seringa:

Verifique se o líquido é transparente e incolor a amarelo pálido.

Nota: poderá ver uma bolha de ar; isto é normal.



Não utilize a seringa se o líquido estiver descolorado ou turvo ou se tiver flocos ou partículas.



Passo 4: Aguarde 45 minutos

Pouse a seringa numa superfície plana durante, pelo menos, 45 minutos e deixe-a atingir a temperatura ambiente naturalmente.



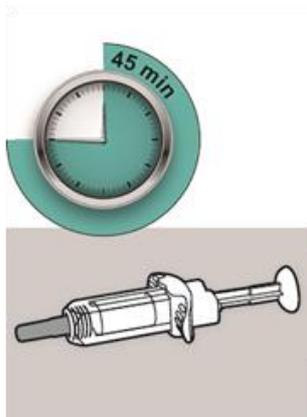
Não aqueça a seringa no microondas, em água quente ou à luz solar.



Não coloque a seringa exposta diretamente à luz solar.



Não conserve Dupixent à temperatura ambiente durante mais de 14 dias.



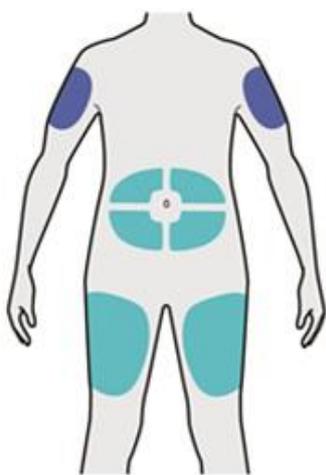
Passo 5: Escolha

Selecione o local de injeção.

- Pode injetar na coxa ou na barriga (estômago), exceto na área de 5 cm à volta do umbigo.
- Se for outra pessoa a aplicar-lhe a injeção, também podem utilizar a região superior do braço.
- Mude de local de injeção para cada injeção.



Não injete em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha nódulos negros ou cicatrizes.



-  = Auto-injeção ou por um prestador de cuidados
-  = Injeção por um prestador de cuidados apenas

Passo 6: Limpe

Lave as mãos.

Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool.

Deixe a pele secar antes de injetar.



Não volte a tocar no local de injeção nem sopre para secar antes da injeção.



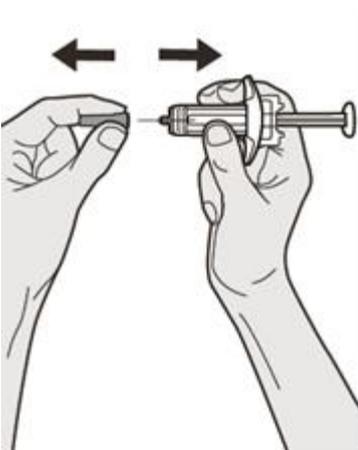
Passo 7: Retire

Segure na seringa pelo meio do corpo da seringa com a agulha a apontar para longe de si e retire a tampa da agulha.

 **Não volte a colocar a tampa da agulha.**

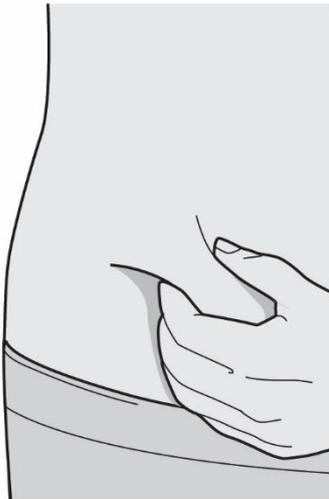
 **Não toque na agulha.**

Injete o medicamento imediatamente após retirar a tampa da agulha.



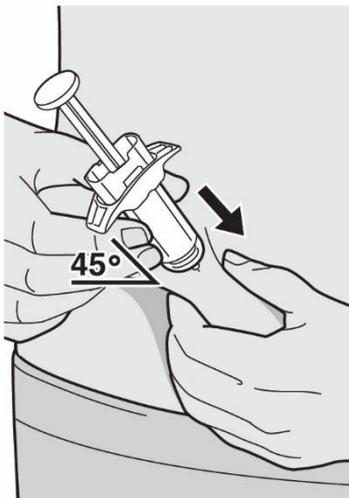
Passo 8: Prega

Faça uma prega de pele no local de injeção, conforme ilustrado na figura.



Passo 9: Insira

Insira a agulha completamente na prega de pele num ângulo de aproximadamente 45°.



Passo 10: Empurre

Diminua a pressão na prega.

Empurre a haste do êmbolo lenta e uniformemente o máximo possível, até a seringa estar vazia.

Nota: Vai sentir alguma resistência. É normal.



Passo 11: Solte e Retire

Levante o polegar para soltar a haste do êmbolo até que a agulha esteja coberta pela proteção da agulha e depois remova a seringa do local de injeção.

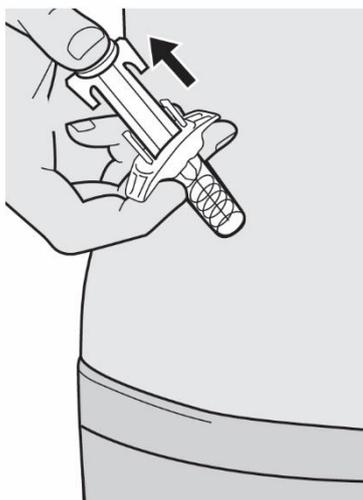
Pressione levemente uma bola de algodão ou gaze no local da injeção se vir sangue.



Não volte a colocar a tampa da agulha.



Não friccione a pele após a injeção.



Passo 12: Elimine

Elimine a seringa e a tampa da agulha num recipiente para objetos cortantes.



Não volte a colocar a tampa da agulha.

Manter sempre o recipiente fora do alcance das crianças.



Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dupixent 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia dupilumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, porque contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Dupixent e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dupixent
3. Como utilizar Dupixent
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dupixent
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dupixent e para que é utilizado

O que é Dupixent

Dupixent contém a substância ativa dupilumab.

Dupilumab é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína especializada) que bloqueia a ação de proteínas chamadas interleucinas (IL)-4 e IL-13. Ambas desempenham um papel importante na origem dos sinais e sintomas de dermatite atópica, asma, rinosinusite crónica com polipose nasal (CRSwNP), prurigo nodular (PN) e esofagite eosinofílica (EoE).

Para que é utilizado Dupixent

Dupixent é utilizado para tratar adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave, também conhecida por eczema atópico. Dupixent também é utilizado para tratar crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade com dermatite atópica grave (ver secção Crianças e adolescentes). Dupixent pode ser utilizado com medicamentos para o eczema que aplica na pele ou pode ser utilizado sozinho.

Dupixent também é utilizado com outros medicamentos para asma no tratamento de manutenção da asma grave em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos cuja asma não está controlada com os medicamentos atuais para a asma (por exemplo corticosteroides).

O Dupixent é também utilizado em associação com outros medicamentos para o tratamento de manutenção em adultos com CRSwNP cuja doença não está controlada com a terapêutica atual para a CRSwNP. O Dupixent pode igualmente reduzir a necessidade de cirurgia assim como da utilização de corticosteróides sistémicos.

O Dupixent é também utilizado para tratar adultos com prurigo nodular (PN) moderado a grave, também conhecido como prurigo nodular crónico (PNC). O Dupixent pode ser utilizado com medicamentos PN que aplica na pele ou pode ser utilizado sozinho.

O Dupixent é também utilizado para tratar adultos e adolescentes com 12 anos ou mais, pesando no mínimo 40 kg, com esofagite eosinofílica (EoE).

Como funciona Dupixent

Utilizar Dupixent para a dermatite atópica (eczema atópico) pode melhorar o estado da sua pele e reduzir a comichão. Dupixent também mostrou melhorar os sintomas de dor, ansiedade e depressão associada à dermatite atópica. Adicionalmente, o Dupixent ajuda a melhorar o distúrbio do sono e a qualidade de vida.

Dupixent ajuda a prevenir ataques graves de asma (exacerbações) e pode melhorar a sua respiração. Dupixent pode também ajudar a reduzir a quantidade de medicamentos de outro grupo de que necessita para controlar a sua asma, designados por corticosteroides orais, enquanto previne ataques de asma graves e melhora a sua respiração.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dupixent

Não utilize Dupixent:

se tem alergia ao dupilumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (listados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico, ou se não tem a certeza, aconselhe-se com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dupixent.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dupixent:

Dupixent **não é um medicamento de emergência** e não deve ser usado para tratar um ataque súbito de asma.

Sempre que obtiver uma nova embalagem de Dupixent, é importante que anote a data e o número de lote (que se encontra na embalagem após “Lote”) e que mantenha esta informação num local seguro.

Reações alérgicas

- Raramente, Dupixent pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas (hipersensibilidade) e reações anafiláticas e angioedema. Estas reações podem ocorrer entre alguns minutos até sete dias após a administração de Dupixent. Tem de estar atento a sinais destes problemas (ou seja, problemas respiratórios, inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua, desmaios, tonturas, sensação de tontura (pressão arterial baixa) febre, sensação geral de mal-estar, nódulos linfáticos inchados, urticária, comichão, dores articulares, erupção na pele) enquanto estiver a tomar Dupixent. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.
- Pare de tomar Dupixent e informe o seu médico ou procure assistência médica imediatamente se notar algum sinal de uma reação alérgica.

Condições eosinofílicas

- Os doentes que tomam um medicamento para a asma podem, raramente, desenvolver inflamação dos vasos sanguíneos ou dos pulmões devido a um aumento de certos glóbulos brancos (eosinofilia).
- Desconhece-se se é causado por Dupixent. Geralmente, mas nem sempre, acontece em pessoas que também tomam um medicamento esteróide que está a ser descontinuado ou para o qual a dose está a ser diminuída.

- Informe imediatamente o seu médico se desenvolver uma combinação de sintomas tais como, doença tipo gripe, formigueiro ou dormência dos braços ou pernas, agravamento dos sintomas pulmonares e/ou erupção cutânea.

Infeções parasíticas (parasitas intestinais)

- Dupixent pode enfraquecer a sua resistência a infeções causadas por parasitas. Se já tiver uma infeção parasítica, esta deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com Dupixent.
- Fale com o seu médico se tiver diarreia, gases, desconforto no estômago, fezes gordurosas e desidratação, que podem ser sinal de uma infeção parasítica.
- Se vive numa região onde estas infeções são frequentes ou se vai viajar para uma dessas regiões, fale com o seu médico.

Asma

Se tem asma e está a tomar medicamentos para a asma, não mude ou pare os seus medicamentos para a asma sem falar com o seu médico. Fale com o seu médico antes de parar de utilizar Dupixent ou se a sua asma permanecer descontrolada ou piorar durante o tratamento com este medicamento.

Problemas oculares

Fale com o seu médico se tiver problemas oculares novos ou se os existentes se agravarem, incluindo dor ocular ou alterações da visão.

Crianças e adolescentes

- A caneta pré-cheia de Dupixent não se destina a ser utilizada em **crianças com menos de 2 anos de idade**.
- Para crianças entre os 6 meses e menos de 2 anos de idade, contacte o seu médico que irá prescrever a seringa pré-cheia de Dupixent adequada.
- Em crianças entre os 6 meses e menos de 12 anos de idade, dupilumab deve ser administrado por um prestador de cuidados.
- Em crianças com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que dupilumab seja administrado por ou sob a supervisão de um adulto.
- A segurança e os benefícios do Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com dermatite atópica com idade inferior a 6 meses.
- A segurança e os benefícios do Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com asma com menos de 6 anos de idade.
- A segurança e benefício do Dupixent em crianças com CRSwNP com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.
- A segurança e benefícios do Dupixent não são conhecidos em crianças com PN com idade inferior a 18 anos.
- A segurança e os benefícios de Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com EoE com idade inferior a 12 anos.

Outros medicamentos e Dupixent

Informe o seu médico ou farmacêutico

- se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
- se foi vacinado recentemente ou vai ser vacinado.

Outros medicamentos para a asma

Não pare ou reduza os seus medicamentos para a asma, a menos que seja instruído pelo seu médico.

- Estes medicamentos (especialmente os chamados corticosteroides) devem ser interrompidos gradualmente.
- Isto deve ser feito sob a supervisão direta do seu médico e depende da sua resposta ao Dupixent.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Os efeitos deste medicamento nas mulheres grávidas são desconhecidos; por conseguinte, é preferível evitar a utilização de Dupixent na gravidez, a não ser que o seu médico o aconselhe.
- Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento. Você e o seu médico devem decidir se vai continuar a amamentar ou vai utilizar Dupixent. Não deve fazer ambas as coisas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Dupixent influencie a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Dupixent contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 300 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Dupixent

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto Dupixent lhe será administrado

O seu médico irá decidir qual a dose de Dupixent que é correta para si.

Dose recomendada em adultos com dermatite atópica

Para doentes com dermatite atópica, a dose recomendada de Dupixent é:

- Dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg),
- Seguida de 300 mg administrados em semanas alternadas por injeção subcutânea.

Dose recomendada em adolescentes com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) com dermatite atópica é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes (em semanas alternadas)
menos de 60 kg	400 mg (duas injeções de 200 mg)	200 mg
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg

Dose recomendada em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent em crianças (6 aos 11 anos de idade) com dermatite atópica é baseada no peso corporal.

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 15 kg a menos de 60 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguido de 300 mg no Dia 15	300 mg a cada 4 semanas* começando 4 semanas após a dose do Dia 15
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg em semanas alternadas

*A dose pode ser aumentada para 200 mg em semanas alternadas com base na opinião do médico.

Dose recomendada em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent para crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 5 kg a menos de 15 kg	200 mg (uma injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas
de 15 kg a menos de 30 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas

Dose recomendada em adultos e adolescentes com asma (12 ou mais anos de idade)

Para doentes com asma grave e que tomam corticosteroides orais ou doentes com asma grave e dermatite atópica comórbida de moderada a grave, ou em adultos com rinosinusite crónica com polipose nasal comórbida grave, a dose recomendada de Dupixent é:

- Uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg)
- Seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

Para todos os outros doentes com asma grave, a dose recomendada de Dupixent é:

- Uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg)
- Seguida de 200 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

Dose recomendada para crianças com asma

A dose recomendada de Dupixent para crianças (6 aos 11 anos de idade) com asma é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Doses iniciais e subsequentes
de 15 a menos de 30 kg	300 mg a cada quatro semanas
de 30 kg a menos de 60 kg	200 mg em semanas alternadas ou 300 mg a cada quatro semanas
60 kg ou mais	200 mg em semanas alternadas

Para doentes dos 6 a 11 anos com asma e dermatite atópica grave co-mórbida, o seu médico irá decidir qual a dose de Dupixent adequada para si.

Dose recomendada em adultos com rinosinusite crónica com polipose nasal comórbida grave (CRSwNP)

Para a CRSwNP é recomendada uma dose inicial de 300 mg seguida de 300 mg administradas a cada duas semanas por injeção subcutânea.

Dose recomendada em adultos com prurigo nodular (PN)

Para doentes com prurigo nodular, a dose recomendada de Dupixent é:

- Uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg)

- Seguida de 300 mg dadas em semanas alternadas por injeção subcutânea.

Dose recomendada em doentes adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais) com esofagite eosinofílica (EoE)

Na EoE, a dose recomendada de Dupixent é de 300 mg administrados semanalmente por injeção subcutânea (para doentes com peso corporal de 40 kg ou mais).

A administração de Dupixent

Dupixent é administrado por injeção por baixo da pele (injeção subcutânea). Você e o seu médico ou enfermeiro devem decidir se deve injetar Dupixent a si próprio.

Antes de injetar Dupixent a si próprio deve ter sido treinado apropriadamente pelo seu médico ou enfermeiro. A sua injeção de Dupixent pode também ser administrada por um prestador de cuidados após formação adequada por um médico ou enfermeiro.

Cada caneta pré-cheia contém uma dose de Dupixent (300 mg). Não agite a caneta pré-cheia.

Leia cuidadosamente as “Instruções de utilização” incluídas no final do folheto informativo antes de utilizar Dupixent.

Se utilizar mais Dupixent do que deveria

Se utilizar mais Dupixent do que deveria ou a dose foi administrada demasiado cedo, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Dupixent

Caso se tenha esquecido de injetar uma dose de Dupixent, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Adicionalmente,

Se o seu esquema de doses for **todas as semanas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent o mais rápido possível e inicie um novo esquema de dose semanal a partir do momento em que se lembrar de dar a sua injeção de Dupixent.

Se o seu esquema de doses for **em semanas alternadas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent no prazo de 7 dias após a dose esquecida, depois continue com o seu esquema habitual.
- se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, aguarde pela próxima dose programada para dar a sua injeção de Dupixent.

Se o seu esquema de doses for **a cada 4 semanas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent no prazo de 7 dias após a dose esquecida, depois continue com o seu esquema habitual.
- se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, inicie um novo esquema de dose a cada 4 semanas a partir do momento em que se lembrar de dar a sua injeção Dupixent.

Se parar de utilizar Dupixent

Não pare de utilizar Dupixent sem antes falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Dupixent pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas (hipersensibilidade) raras, incluindo reação anafilática, doença do soro ou reação semelhante à doença do soro; os sinais podem incluir:

- problemas respiratórios
- inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua (angioedema)
- desmaios, tonturas, sensação de tontura (pressão arterial baixa)
- febre
- sensação geral de mal-estar
- nódulos linfáticos inchados
- urticária
- comichão
- dores articulares
- erupção na pele

Se desenvolver uma reação alérgica, pare de utilizar Dupixent e fale com o seu médico imediatamente.

Outros efeitos indesejáveis

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- reações no local da injeção (tais como, vermelhidão, inchaço, comichão, dor, nódos negros)
- vermelhidão e comichão dos olhos
- infecção dos olhos
- feridas herpéticas (nos lábios e pele)
- aumento de certos glóbulos brancos (eosinofilia)
- dor nas articulações (artralgia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua (angioedema)
- comichão, vermelhidão e inchaço das pálpebras
- inflamação da superfície do olho, por vezes com visão turva (queratite)
- erupção na pele da face ou vermelhidão
- secura dos olhos

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- reações alérgicas (hipersensibilidade) graves
- úlceras na camada transparente externa dos olhos, por vezes com visão turva (queratite ulcerativa)

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com asma

Frequentes: oxiúros (enterobíase)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do [sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dupixent

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Se necessário, a caneta pré-cheia pode ser retirada do frigorífico e conservada na embalagem durante um máximo de 14 dias à temperatura ambiente até 25 °C, enquanto protegida da luz. A data de remoção do frigorífico deve ser registada no espaço fornecido na embalagem exterior. A embalagem deve ser rejeitada caso permaneça fora do frigorífico por mais de 14 dias ou se a data de validade tiver sido ultrapassada.

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo, descorado ou tem partículas. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dupixent

- A substância ativa é o dupilumab.
- Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de dupilumab em 2 ml de solução injetável (injetável).
- Os outros componentes são Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina mono-hidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Dupixent e conteúdo da embalagem

Dupixent é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido fornecida numa caneta pré-cheia.

A caneta pré-cheia pode ter uma tampa redonda e janela de visualização oval rodeada por uma seta ou uma tampa quadrada com ranhuras e uma janela de visualização oval sem seta. Embora existam ligeiras diferenças na aparência das duas canetas pré-cheias, ambas funcionam da mesma forma.

Dupixent está disponível como canetas pré-cheias de 300 mg numa embalagem contendo 1, 2 ou 6 canetas pré-cheias ou numa embalagem contendo 6 (2 conjuntos de 3) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 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

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-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

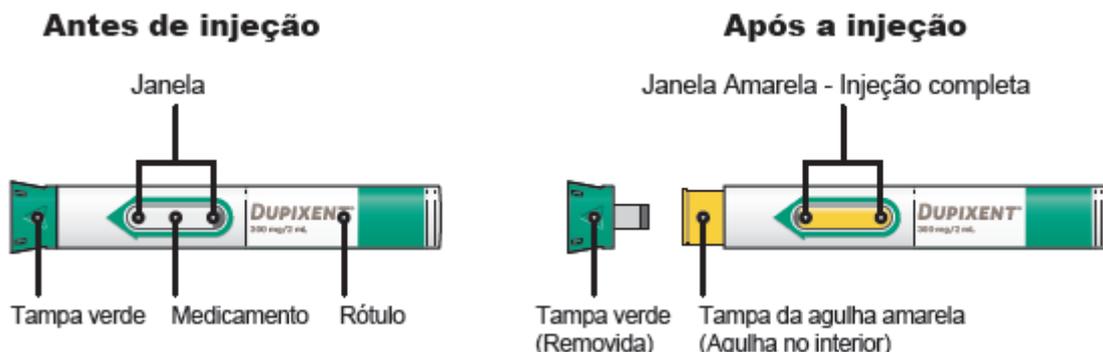
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Dupixent 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia Dupilumab

Instruções de utilização

As peças da caneta pré-cheia de Dupixent são ilustradas nesta imagem.



Informação importante

Este dispositivo é uma caneta pré-cheia de utilização única. Contém 300 mg de Dupixent para injeção por baixo da pele (injeção subcutânea).

Não deve tentar administrar a si próprio ou a outra pessoa, a não ser que tenha recebido formação para tal do seu profissional de saúde. Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que Dupixent seja administrado por ou sob supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, Dupixent deve ser administrado por um prestador de cuidados. A caneta pré-cheia de Dupixent destina-se apenas a ser utilizada em adultos e crianças com 2 ou mais anos de idade.

- Leia atentamente todas as instruções antes de utilizar a caneta pré-cheia.
- Confirme junto do seu profissional de saúde com que frequência terá de injetar o medicamento.
- Mude de local de injeção para cada injeção.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se esta estiver danificada.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se a tampa verde estiver a faltar ou não estiver bem presa.
- **Não** pressione nem toque na tampa amarela da agulha com os dedos.
- **Não** injete através da roupa.
- **Não** retire a tampa verde até pouco antes de administrar a injeção.
- **Não** tente recolocar a tampa verde na caneta pré-cheia.
- **Não** reutilize a caneta pré-cheia.

Como conservar Dupixent

- Mantenha a(s) caneta(s) pré-cheia(s) e toda a medicação fora do alcance das crianças.
- Mantenha as canetas não utilizadas na embalagem de origem e conserve no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.
- Conserve as canetas pré-cheias na embalagem de origem protegidas da luz.
- **Não** mantenha as canetas pré-cheias à temperatura ambiente (<25 °C) durante mais de 14 dias. Se precisar de remover permanentemente a embalagem do frigorífico, anote a data de remoção no espaço fornecido na embalagem exterior e utilize Dupixent no espaço de 14 dias.
- **Não** agite a caneta pré-cheia em momento algum.

- **Não** aqueça a caneta pré-cheia.
- **Não** congele a caneta pré-cheia.
- **Não** coloque a caneta pré-cheia exposta diretamente à luz solar.

A: Prepare

A1. Reúna o material

Assegure-se que tem o seguinte:

- Caneta pré-cheia de Dupixent
- 1 toalhete com álcool*
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze*
- 1 recipiente para objetos cortantes* (ver etapa D)

* *Items não incluídos na embalagem*

A2. Examine o rótulo

- Verifique se tem o medicamento e a dose corretos.

Examine o rótulo



A3: Inspeção o prazo de validade

- Verifique o prazo de validade.



Não utilize a caneta pré-cheia se o prazo de validade foi ultrapassado.



Não mantenha Dupixent à temperatura ambiente por mais de 14 dias.

Prazo de Validade



A4: Verifique o medicamento

Olhe para o medicamento através da janela na caneta pré-cheia.

Verifique se o líquido está claro e incolor a amarelo pálido.

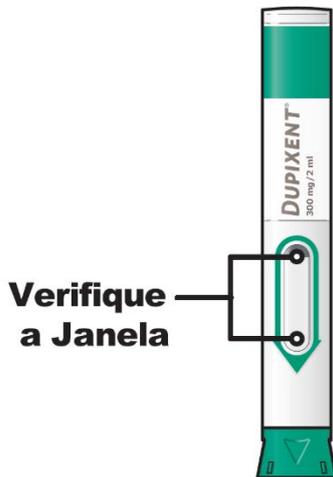
Nota: Você pode ver uma bolha de ar; isto é normal.



Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido estiver descorado ou turvo ou se tiver flocos ou partículas.



Não utilize a caneta pré-cheia se a janela estiver amarela.



A5: Aguarde 45 minutos

Pouse a caneta pré-cheia numa superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante, pelo menos, 45 minutos.



Não aqueça a caneta pré-cheia no microondas, água quente ou à luz solar.



Não coloque a caneta pré-cheia exposta diretamente à luz solar.



Não conserve Dupixent à temperatura ambiente durante mais de 14 dias.



B: Selecione o local de injeção

B.1. Locais de injeção recomendados:

- **Coxa**
- **Estômago**, exceto na área de 5 cm à volta do umbigo.
- **Parte superior do braço** se for um cuidador a aplicar-lhe a injeção, também podem utilizar a parte exterior da região superior do braço.

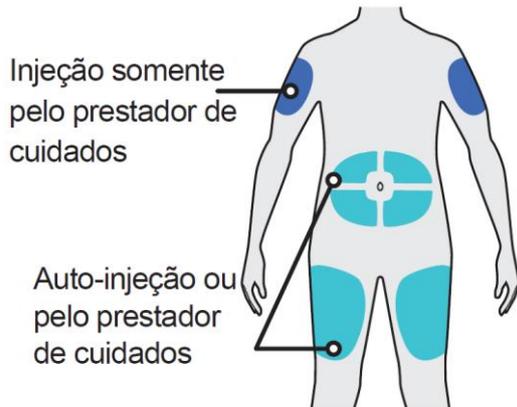
Mude de local de injeção para cada injeção



Não injete através da roupa.



Não injete em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha nódulos negros ou cicatrizes.



-  Auto-injeção ou pelo prestador de cuidados
-  Injeção pelo prestador de cuidados apenas

B2: Lave as mãos.

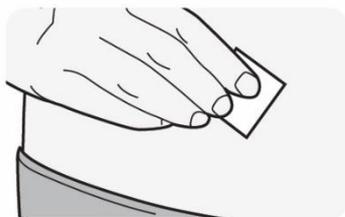


B3. Prepare o local de injeção

- Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool.
- Deixe a pele secar antes de injetar.



Não volte a tocar no local de injeção nem sopre para secar antes da injeção.



C: Dar a injeção

C1. Retire a tampa verde

Puxe diretamente a tampa verde.

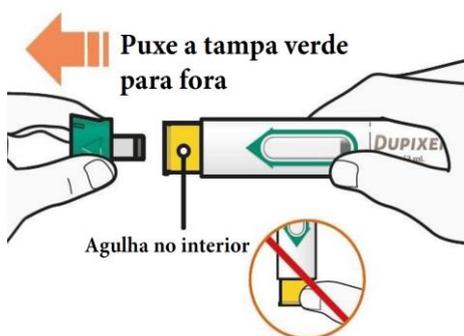
Não rode a tampa verde.

Não retire a tampa verde até estar pronto para injetar.

Não pressione nem toque na tampa amarela da proteção da agulha com os dedos. A agulha está dentro.



Não volte a colocar a tampa verde na caneta pré-cheia após removê-la.

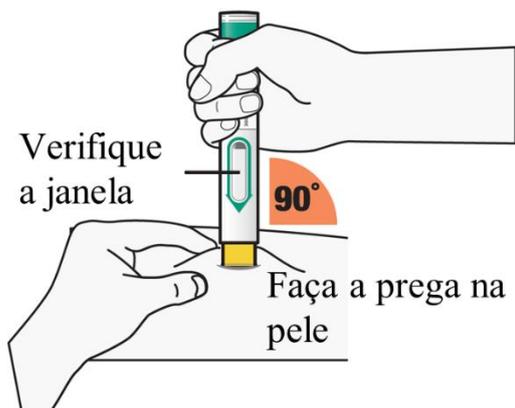


C2. Fazer uma prega na pele e colocar

- Faça uma prega na pele antes e durante a injeção.
- Não é necessário fazer uma prega em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.
- Quando colocar a tampa amarela da agulha na sua pele, segure a caneta pré-cheia para poder ver a janela.
- Coloque a tampa da agulha amarela na sua pele num ângulo aproximado de 90 graus.



Não pressione nem toque na tampa amarela da proteção da agulha com os dedos. A agulha está dentro.

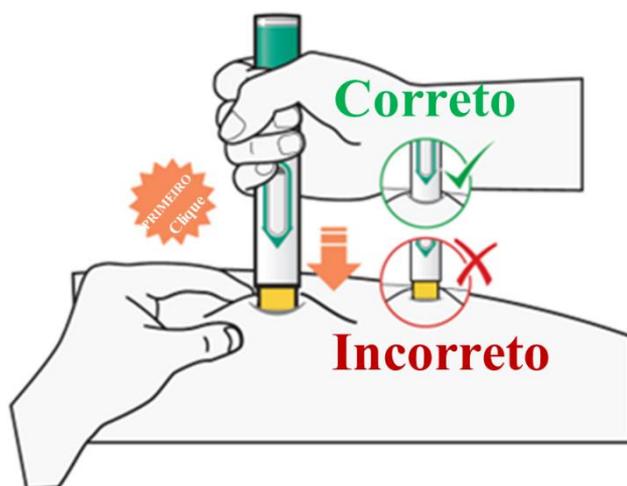


C3. Pressione

Pressione a caneta pré-cheia firmemente contra a sua pele até não conseguir ver a tampa amarela da agulha e segure.

- Haverá um “clique” quando a injeção começar.
- A janela começará a ficar amarela.

A injeção pode demorar até 20 segundos.



Não é necessário fazer uma prega na pele em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

C4. Segure firmemente

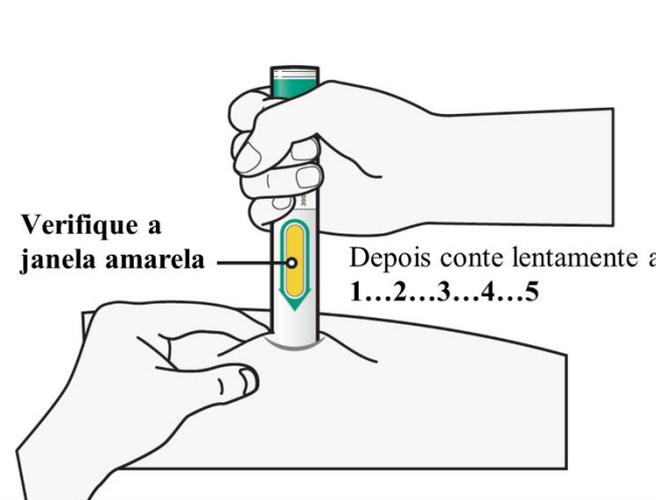
Mantenha a caneta pré-cheia firmemente contra a pele.

- Você pode ouvir um segundo clique.
- Verifique se a janela ficou toda amarela.
- Depois conte lentamente até 5.
- Em seguida, retire a caneta da pele, a injeção está completa.

Se a janela não ficar completamente amarela, retire a caneta e contacte o seu médico.



Não tome uma segunda dose sem falar com o seu médico



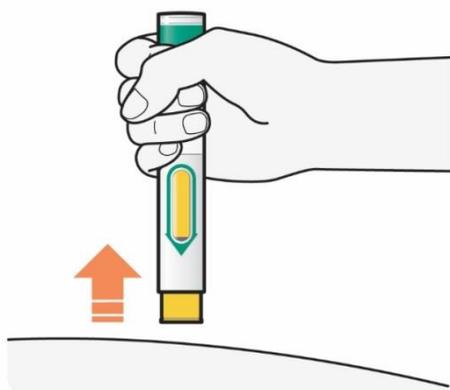
Não é necessário fazer uma prega na pele em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

C5. Retire

- Depois de ter completado a sua injeção, puxe para cima para remover a caneta pré-cheia da pele e elimine imediatamente como descrito na secção D.
- Se vir sangue no local, passe levemente uma bola de algodão ou gaze.



Não fricção a pele após a injeção.

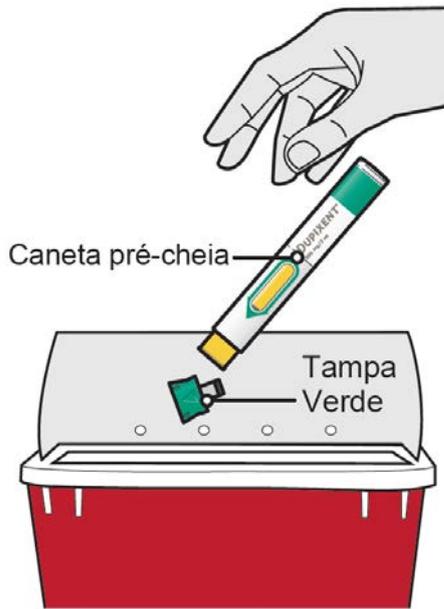


D. Elimine

- Elimine as canetas pré-cheias (agulha interna) e as tampas verdes num recipiente resistente a perfurações imediatamente após a utilização.

Não elimine as canetas pré-cheias (agulha interna) e as tampas verdes no lixo doméstico.

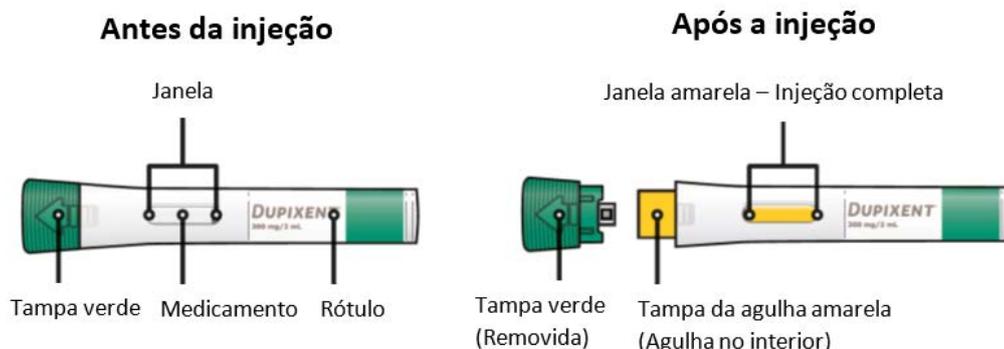
 **Não volte a colocar a tampa verde na agulha.**



Dupixent 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia Dupilumab

Instruções de utilização

As peças da caneta pré-cheia de Dupixent são ilustradas nesta imagem.



Informação importante

Este dispositivo é uma caneta pré-cheia de utilização única. Contém 300 mg de Dupixent para injeção por baixo da pele (injeção subcutânea).

Não deve tentar administrar a si próprio ou a outra pessoa, a não ser que tenha recebido formação para tal do seu profissional de saúde. Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que Dupixent seja administrado por ou sob supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, Dupixent deve ser administrado por um prestador de cuidados. A caneta pré-cheia de Dupixent destina-se apenas a ser utilizada em adultos e crianças com 2 ou mais anos de idade.

- Leia atentamente todas as instruções antes de utilizar a caneta pré-cheia.
- Confirme junto do seu profissional de saúde com que frequência terá de injetar o medicamento.
- Mude de local de injeção para cada injeção.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se esta estiver danificada.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se a tampa verde estiver a faltar ou não estiver bem presa.
- **Não** pressione nem toque na tampa amarela da agulha com os dedos.
- **Não** injete através da roupa.
- **Não** retire a tampa verde até pouco antes de administrar a injeção.
- **Não** tente recolocar a tampa verde na caneta pré-cheia.
- **Não** reutilize a caneta pré-cheia.

Como conservar Dupixent

- Mantenha a(s) caneta(s) pré-cheia(s) e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.
- Mantenha as canetas não utilizadas na embalagem de origem e conserve no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.
- Conserve as canetas pré-cheias na embalagem de origem protegidas da luz.
- **Não** mantenha as canetas pré-cheias à temperatura ambiente (<25 °C) durante mais de 14 dias. Se precisar de remover permanentemente a embalagem do frigorífico, anote a

data de remoção no espaço fornecido na embalagem exterior e utilize Dupixent no espaço de 14 dias.

- **Não** agite a caneta pré-cheia em momento algum.
- **Não** aqueça a caneta pré-cheia.
- **Não** congele a caneta pré-cheia.
- **Não** coloque a caneta pré-cheia exposta diretamente à luz solar.

A: Prepare

A1. Reúna o material

Assegure-se que tem o seguinte:

- Caneta pré-cheia de Dupixent
- 1 toallete com álcool*
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze*
- 1 recipiente para objetos cortantes* (ver etapa D)

** Itens não incluídos na embalagem*

A2. Examine o rótulo

- Verifique se tem o medicamento e a dose corretos.

Examine o rótulo



A3: Inspeção o prazo de validade

- Verifique o prazo de validade.



Não utilize a caneta pré-cheia se o prazo de validade foi ultrapassado.



Não mantenha Dupixent à temperatura ambiente por mais de 14 dias.

Prazo de validade



A4: Verifique o medicamento

Olhe para o medicamento através da janela na caneta pré-cheia.

Verifique se o líquido está claro e incolor a amarelo pálido.

Nota: Você pode ver uma bolha de ar; isto é normal.



Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido estiver descolorado ou turvo ou se tiver flocos ou partículas.



Não utilize a caneta pré-cheia se a janela estiver amarela.



A5: Aguarde 45 minutos

Pouse a caneta pré-cheia numa superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante, pelo menos, 45 minutos.



Não aqueça a caneta pré-cheia no microondas, água quente ou à luz solar.



Não coloque a caneta pré-cheia exposta diretamente à luz solar.



Não conserve Dupixent à temperatura ambiente durante mais de 14 dias.



B: Selecione o local de injeção

B.1. Locais de injeção recomendados:

- **Coxa**
- **Estômago**, exceto na área de 5 cm à volta do umbigo.
- **Parte superior do braço** se for um cuidador a aplicar-lhe a injeção, também podem utilizar a parte exterior da região superior do braço.

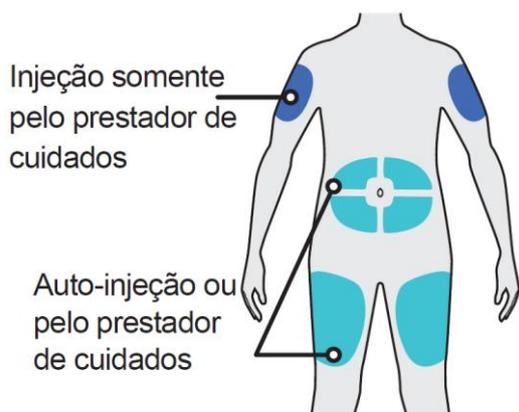
Mude de local de injeção para cada injeção



Não injete através da roupa.



Não injete em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha nódulos negros ou cicatrizes.



-  Auto-injeção ou pelo prestador de cuidados
-  Injeção pelo prestador de cuidados apenas

B2: Lave as mãos.



B3. Prepare o local de injeção

- Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool.
- Deixe a pele secar antes de injetar.



Não volte a tocar no local de injeção nem sobre para secar antes da injeção.



C: Dar a injeção

C1. Retire a tampa verde

Puxe diretamente a tampa verde.

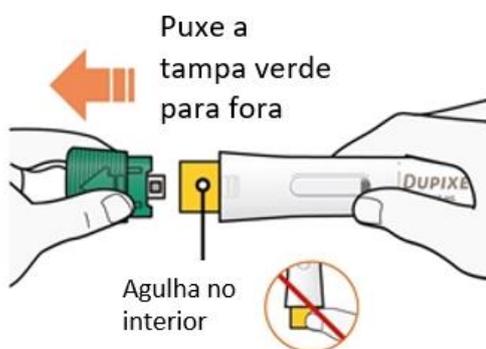
Não rode a tampa verde.

Não retire a tampa verde até estar pronto para injetar.

Não pressione nem toque na tampa amarela da proteção da agulha com os dedos. A agulha está dentro.



Não volte a colocar a tampa verde na caneta pré-cheia após removê-la.

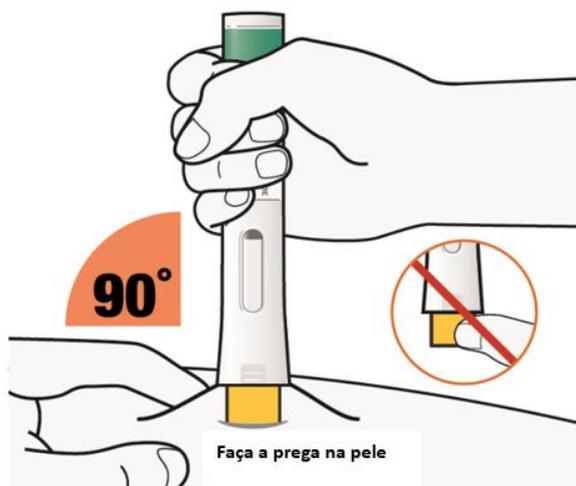


C2. Fazer uma prega na pele e colocar

- Faça uma prega na pele antes e durante a injeção.
- Não é necessário fazer uma prega em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.
- Quando colocar a tampa amarela da agulha na sua pele, segure a caneta pré-cheia para poder ver a janela.
- Coloque a tampa da agulha amarela na sua pele num ângulo aproximado de 90 graus.



Não pressione nem toque na tampa amarela da proteção da agulha com os dedos. A agulha está dentro.

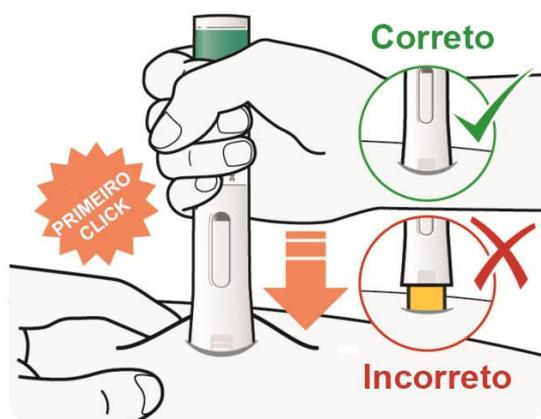


C3. Pressione

Pressione a caneta pré-cheia firmemente contra a sua pele até não conseguir ver a tampa amarela da agulha e segure.

- Haverá um “clique” quando a injeção começar.
- A janela começará a ficar amarela.

A injeção pode demorar até 15 segundos.



Não é necessário fazer uma prega na pele em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

C4. Segure firmemente

Mantenha a caneta pré-cheia firmemente contra a pele.

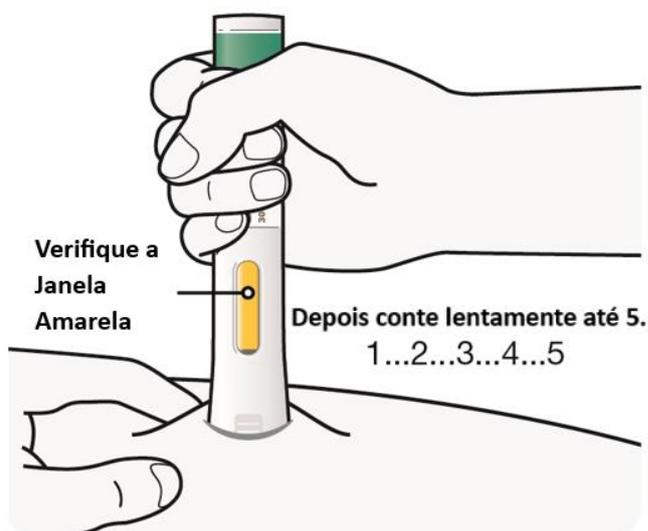
- Você pode ouvir um segundo clique.
- Verifique se a janela ficou toda amarela.
- Depois conte lentamente até 5.

- Em seguida, retire a caneta da pele, a injeção está completa.

Se a janela não ficar completamente amarela, retire a caneta e contacte o seu médico.



Não tome uma segunda dose sem falar com o seu médico



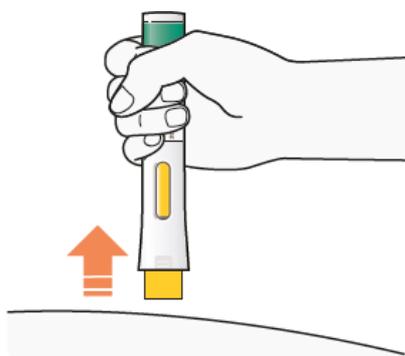
Não é necessário fazer uma prega na pele em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

C5. Retire

- Depois de ter completado a sua injeção, puxe para cima para remover a caneta pré-cheia da pele e elimine imediatamente como descrito na secção D.
- Se vir sangue no local, passe levemente uma bola de algodão ou gaze.



Não friccione a pele após a injeção.



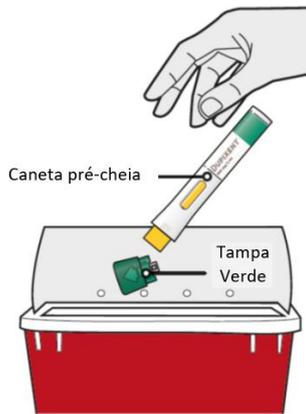
D. Elimine

- Elimine as canetas pré-cheias (agulha interna) e as tampas verdes num recipiente resistente a perfurações imediatamente após a utilização.

Não elimine as canetas pré-cheias (agulha interna) e as tampas verdes no lixo doméstico.



Não volte a colocar a tampa verde na agulha.



Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dupixent 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia dupilumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, porque contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Dupixent e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dupixent
3. Como utilizar Dupixent
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dupixent
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dupixent e para que é utilizado

O que é Dupixent

Dupixent contém a substância ativa dupilumab.

Dupilumab é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína especializada) que bloqueia a ação de proteínas chamadas interleucinas (IL)-4 e IL-13. Ambas desempenham um papel importante na origem dos sinais e sintomas de dermatite atópica e asma.

Para que é utilizado Dupixent

Dupixent é utilizado para tratar adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave, também conhecida por eczema atópico. Dupixent também é utilizado para tratar crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade com dermatite atópica grave. Dupixent pode ser utilizado com medicamentos para o eczema que aplica na pele ou pode ser utilizado sozinho.

Dupixent é também utilizado com outros medicamentos para a asma no tratamento de manutenção da asma grave em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos, cuja asma não está controlada com os medicamentos atuais para a asma (por exemplo corticosteroides).

Como funciona Dupixent

Utilizar Dupixent para a dermatite atópica (eczema atópico) pode melhorar o estado da sua pele e reduzir a comichão. Dupixent também mostrou melhorar os sintomas de dor, ansiedade e depressão associada à dermatite atópica. Adicionalmente, o Dupixent ajuda a melhorar o distúrbio do sono e a qualidade de vida.

O Dupixent ajuda a prevenir ataques graves de asma (exacerbações) e pode melhorar a sua respiração. Dupixent pode também ajudar a reduzir a quantidade de medicamentos de outro

grupo que precisa para controlar a sua asma, designados por corticosteroides orais, enquanto previne ataques de asma graves e melhora a respiração.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dupixent

Não utilize Dupixent:

- se tem alergia ao dupilumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
Se pensa que pode ser alérgico, ou se não tem a certeza, aconselhe-se com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dupixent.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dupixent:

Dupixent **não é um medicamento de emergência** e não deve ser usado para tratar um ataque súbito de asma.

Sempre que obtiver uma nova embalagem de Dupixent, é importante que anote a data e o número de lote (que se encontra na embalagem após "Lote") e que mantenha esta informação num local seguro.

Reações alérgicas

- Raramente, Dupixent pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas (hipersensibilidade) e reações anafiláticas e angioedema. Estas reações podem ocorrer entre alguns minutos até sete dias após a administração do Dupixent. Tem de estar atento a sinais destes problemas (ou seja, problemas respiratórios, inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua, desmaios, tonturas, sensação de tontura (pressão arterial baixa) febre, sensação geral de mal-estar, nódulos linfáticos inchados, urticária, comichão, dores articulares, erupção na pele) enquanto estiver a tomar Dupixent. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.
- Pare de tomar Dupixent e informe o seu médico ou procure assistência médica imediatamente se notar algum sinal de uma reação alérgica.

Condições eosinofílicas

- Os doentes que tomam um medicamento para a asma, raramente desenvolvem inflamação dos vasos sanguíneos ou dos pulmões devido a um aumento de certos glóbulos brancos (eosinofilia).
- Desconhece-se se é causado por Dupixent. Geralmente, mas nem sempre, acontece em pessoas que também tomam um medicamento esteróide que está a ser descontinuado ou para o qual a dose está a ser reduzida.
- Informe imediatamente o seu médico se desenvolver uma combinação de sintomas tais como, doença tipo gripe, formigueiro ou dormência dos braços ou pernas, agravamento dos sintomas pulmonares e/ou erupção cutânea.

Infeções parasíticas (parasitas intestinais)

- Dupixent pode enfraquecer a sua resistência a infeções causadas por parasitas. Se já tiver uma infeção parasítica, esta deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com Dupixent.
- Fale com o seu médico se tiver diarreia, gases, desconforto no estômago, fezes gordurosas e desidratação, que podem ser sinal de uma infeção parasítica.
- Se vive numa região onde estas infeções são frequentes ou se vai viajar para uma dessas regiões, fale com o seu médico.

Asma

Se tem asma e está a tomar medicamentos para a asma, não mude ou pare os seus medicamentos para a asma sem falar com o seu médico. Fale com o seu médico antes de parar de utilizar Dupixent ou se a sua asma permanecer descontrolada ou piorar durante o tratamento com este medicamento.

Problemas oculares

Fale com o seu médico se tiver problemas oculares novos ou se os existentes se agravarem, incluindo dor ocular ou alterações da visão.

Crianças e adolescentes

- A segurança e os benefícios do Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com dermatite atópica com idade inferior a 6 meses.
- A segurança e os benefícios do Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com asma com menos de 6 anos de idade.

Outros medicamentos e Dupixent

Informe o seu médico ou farmacêutico

- se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
- se foi vacinado recentemente ou vai ser vacinado.

Outros medicamentos para a asma

Não pare ou reduza os seus medicamentos para a asma, a menos que seja instruído pelo seu médico.

- Estes medicamentos (especialmente os chamados corticosteróides) devem ser interrompidos gradualmente
- Isto deve ser feito sob a supervisão direta do seu médico e depende da sua resposta ao Dupixent.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Os efeitos deste medicamento nas mulheres grávidas são desconhecidos; por conseguinte, é preferível evitar a utilização de Dupixent na gravidez, a não ser que o seu médico o aconselhe.
- Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento. Você e o seu médico devem decidir se vai continuar a amamentar ou vai utilizar Dupixent. Não deve fazer ambas as coisas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Dupixent influencie a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Dupixent contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 200 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Dupixent

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto Dupixent lhe será administrado

O seu médico irá decidir qual a dose de Dupixent que é correta para si.

Dose recomendada em adolescentes com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) com dermatite atópica é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes (em semanas alternadas)
menos de 60 kg	400 mg (duas injeções de 200 mg)	200 mg
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg

Dose recomendada em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent em crianças (6 aos 11 anos de idade) com dermatite atópica é baseada no peso corporal.

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 15 kg a menos de 60 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguido de 300 mg no Dia 15	300 mg a cada 4 semanas* começando 4 semanas após a dose do Dia 15
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg em semanas alternadas

*A dose pode ser aumentada para 200 mg em semanas alternadas com base na opinião do médico.

Dose recomendada em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent para crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 5 kg a menos de 15 kg	200 mg (uma injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas
de 15 kg a menos de 30 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas

Dose recomendada em adultos e adolescentes com asma (12 ou mais anos de idade)

Para muitos doentes com asma grave, a dose recomendada de Dupixent é:

- Uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg)
- Seguida de 200 mg administrada em semanas alternadas, administrada como injeção subcutânea.

Em doentes com asma grave e que tomam corticosteroides orais ou doentes com asma grave e dermatite atópica comórbida de moderada a grave, ou em adultos com rinosinusite crónica com polipose nasal comórbida grave, a dose recomendada de Dupixent é:

- uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg).
- Seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.

Dose recomendada para crianças com asma

A dose recomendada de Dupixent para crianças (6 aos 11 anos de idade) com asma é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Doses iniciais e subsequentes
de 15 a menos de 30 kg	300 mg a cada quatro semanas
de 30 kg a menos de 60 kg	200 mg em semanas alternadas ou 300 mg a cada quatro semanas
60 kg ou mais	200 mg em semanas alternadas

Para doentes dos 6 aos 11 anos com asma e dermatite atópica grave co-mórbida, o seu médico irá decidir qual a dose de Dupixent adequada para si.

A administração de Dupixent

Dupixent é administrado por injeção por baixo da pele (injeção subcutânea). Você e o seu médico ou enfermeiro devem decidir se deve injetar Dupixent a si próprio.

Antes de injetar Dupixent a si próprio deve ter sido treinado pelo seu médico ou enfermeiro. A sua injeção de Dupixent pode também ser administrada por um prestador de cuidados após formação adequada por um médico ou enfermeiro.

Cada seringa pré-cheia contém uma dose de Dupixent (200 mg). Não agite a seringa pré-cheia.

Leia cuidadosamente as “Instruções de utilização” incluídas no final do folheto informativo antes de utilizar Dupixent.

Se utilizar mais Dupixent do que deveria

Se utilizar mais Dupixent do que deveria ou a dose foi administrada demasiado cedo, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Dupixent

Caso se tenha esquecido de injetar uma dose de Dupixent, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Adicionalmente,

Se o seu esquema de doses for **todas as semanas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent o mais rápido possível e inicie um novo esquema de dose semanal a partir do momento em que se lembrar de dar a sua injeção de Dupixent.

Se o seu esquema de doses for **em semanas alternadas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent no prazo de 7 dias após a dose esquecida, depois continue com o seu esquema habitual.

- se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, aguarde pela próxima dose programada para dar a sua injeção de Dupixent.

Se o seu esquema de doses for **a cada 4 semanas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent no prazo de 7 dias após a dose esquecida, depois continue com o seu esquema habitual.

- se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, inicie um novo esquema de dose a cada 4 semanas a partir do momento em que se lembrar de dar a sua injeção Dupixent.

Se parar de utilizar Dupixent

Não pare de utilizar Dupixent sem antes falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Dupixent pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas (hipersensibilidade) raras incluindo reação anafilática, doença do soro ou reação semelhante à doença do soro; os sinais podem incluir:

- problemas respiratórios
- inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua (angioedema)
- desmaios, tonturas, sensação de tontura (pressão arterial baixa)
- febre
- sensação geral de mal-estar
- nódulos linfáticos inchados
- urticária
- comichão
- dores articulares
- erupção na pele

Se desenvolver uma reação alérgica, pare de utilizar Dupixent e fale com o seu médico imediatamente.

Outros efeitos indesejáveis

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- reações no local da injeção (tais como, vermelhidão, inchaço, comichão, dor, nódos negros)
- vermelhidão e comichão dos olhos
- infecção dos olhos
- feridas herpéticas (nos lábios e pele)
- aumento de certos glóbulos brancos (eosinofilia)
- dor nas articulações (artralgia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua (angioedema)
- comichão, vermelhidão e inchaço das pálpebras
- inflamação da superfície do olho, por vezes com visão turva (queratite)
- erupção na pele da face ou vermelhidão
- secura dos olhos

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- reações alérgicas (hipersensibilidade) graves
- úlceras na camada transparente externa do olhos, por vezes com visão turva (queratite ulcerativa)

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com asma

Frequentes: oxiúros (enterobíase)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dupixent

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Se necessário, a seringa pré-cheia pode ser retirada do frigorífico e conservada na embalagem durante um máximo de 14 dias à temperatura ambiente até 25 °C, enquanto protegida da luz. A data de remoção do frigorífico deve ser registada no espaço fornecido na embalagem exterior. A embalagem deve ser rejeitada caso permaneça fora do frigorífico por mais de 14 dias ou se a data de validade tiver sido ultrapassada.

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo, descorado ou tem partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dupixent

- A substância ativa é o dupilumab.
- Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução injetável (injetável).
- Os outros componentes são Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina mono-hidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Dupixent e conteúdo da embalagem

Dupixent é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido fornecida numa seringa pré-cheia de vidro com proteção da agulha.

Dupixent está disponível como seringas pré-cheias de 200 mg numa embalagem contendo 1 ou 2 seringas pré-cheias ou numa embalagem múltipla contendo 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 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

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

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

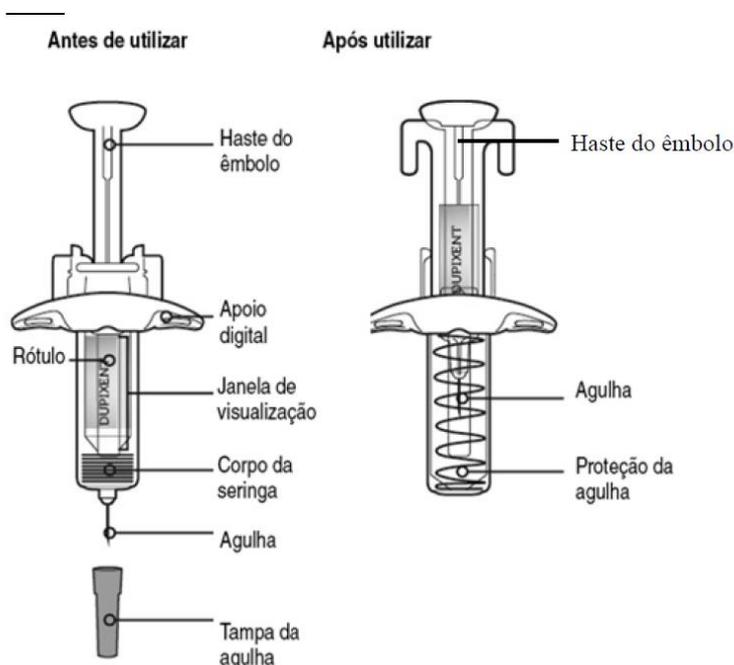
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Dupixent 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia com proteção da agulha dupilumab

Instruções de utilização

As peças da seringa pré-cheia de Dupixent com proteção da agulha são ilustradas nesta imagem.



Informação importante

Este dispositivo é uma seringa pré-cheia de utilização única. Contém 200 mg de Dupixent para injeção por baixo da pele (injeção subcutânea).

Não deve tentar administrar a si próprio ou a outra pessoa, a não ser que tenha recebido formação para tal do seu profissional de saúde. Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que Dupixent seja administrado por ou sob supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, Dupixent deve ser administrado por um cuidador.

- Leia atentamente todas as instruções antes de utilizar a seringa.
- Confirme junto do seu profissional de saúde com que frequência terá de injetar o medicamento.
- Peça ao seu profissional de saúde para lhe mostrar a forma correta de utilizar a seringa antes de injetar pela primeira vez.
- Mude de local de injeção para cada injeção.
- **Não** utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou estiver danificada.
- **Não** utilize a seringa se não tiver a tampa na agulha ou se não estiver firmemente encaixada.
- **Não** toque na haste do êmbolo até estar pronto para injetar.
- **Não** injete através da roupa.
- **Não** elimine quaisquer bolhas de ar na seringa.
- Para ajudar a evitar lesões acidentais com a agulha, cada seringa pré-cheia tem uma proteção da agulha que é ativada automaticamente para cobrir a agulha depois de ter aplicado a injeção.
- **Nunca** puxe a haste do êmbolo para trás.
- **Não** reutilize a seringa.

Como conservar Dupixent

- Mantenha a(s) seringa(s) fora do alcance das crianças.
- Mantenha as seringas não utilizadas na embalagem de origem e conserve no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.
- **Não** conserve Dupixent à temperatura ambiente (<25 °C) durante mais de 14 dias. Se precisar de remover permanentemente a embalagem do frigorífico, anote a data de remoção no espaço fornecido na embalagem exterior e utilize Dupixent no espaço de 14 dias.
- **Não** agite a seringa em momento algum.
- **Não** aqueça a seringa.
- **Não** congele a seringa.
- **Não** coloque a seringa exposta diretamente à luz solar.

Passo 1: Retire

Retire a seringa da embalagem segurando pelo meio do corpo da seringa.



Não tire a tampa da agulha até estar pronto para injetar.



Não utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou estiver danificada.



Passo 2: Prepare

Certifique-se de que tem o seguinte:

- a seringa pré-cheia de Dupixent
- 1 toalhete com álcool*
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze*
- um recipiente para objetos cortantes* (ver Passo 12).

**Itens não incluídos na embalagem*

Examine o rótulo:

- Verifique o prazo de validade.
- Verifique se tem o medicamento e a dose corretos.



Não utilize a seringa se o prazo de validade tiver expirado.

⚠ Não conserve Dupixent à temperatura ambiente durante mais de 14 dias.



Passo 3: Inspeção

Examine o medicamento através da janela de visualização na seringa:

Verifique se o líquido é transparente e incolor a amarelo pálido.

Nota: poderá ver uma bolha de ar; isto é normal.

⚠ Não utilize a seringa se o líquido estiver descolorado ou turvo ou se tiver flocos ou partículas.



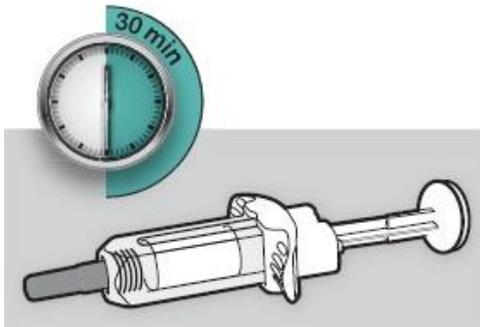
Passo 4: Aguarde 30 minutos

Pouse a seringa numa superfície plana durante, pelo menos, 30 minutos e deixe-a atingir a temperatura ambiente naturalmente.

⚠ Não aqueça a seringa no microondas, água quente ou à luz solar.

⚠ Não coloque a seringa exposta diretamente à luz solar.

⚠ Não conserve Dupixent à temperatura ambiente durante mais de 14 dias.



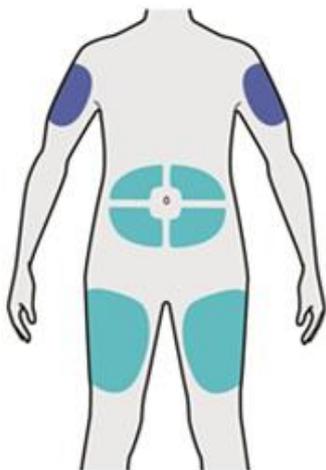
Passo 5: Escolha

Selecione o local de injeção.

- Pode injetar na coxa ou na barriga (estômago), exceto na área de 5 cm à volta do umbigo.
- Se for outra pessoa a aplicar-lhe a injeção, também podem utilizar a região superior do braço.
- Mude de local de injeção para cada injeção.



Não injete em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha nódulos negros ou cicatrizes.



 = Auto-injeção ou por um prestador de cuidados

 = Injeção por um prestador de cuidados apenas

Passo 6: Limpe

Lave as mãos.

Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool.

Deixe a pele secar antes de injetar.

⚠ Não volte a tocar no local de injeção nem sopre para secar antes da injeção.



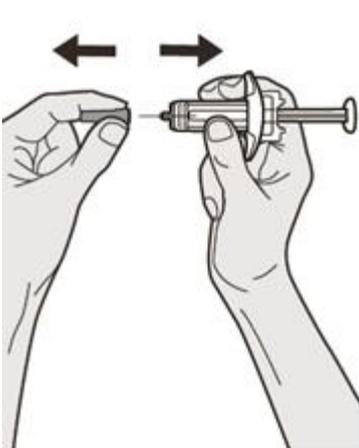
Passo 7: Retire

Segure na seringa pelo meio do corpo da seringa com a agulha a apontar para longe de si e retire a tampa da agulha.

⚠ Não volte a colocar a tampa da agulha.

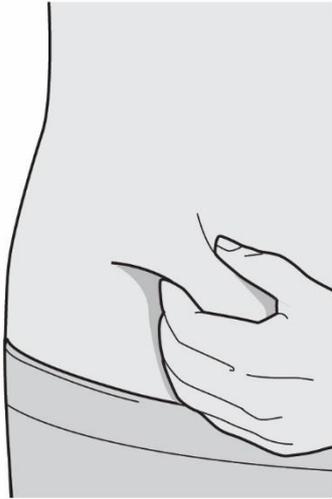
⚠ Não toque na agulha.

Injete o medicamento imediatamente após retirar a tampa da agulha.



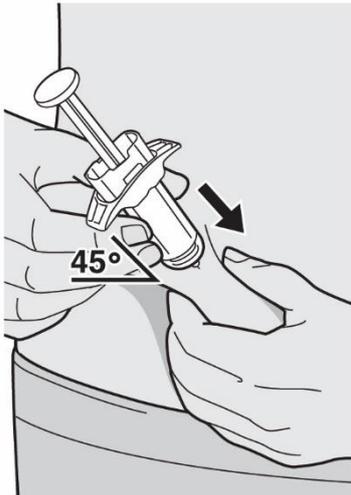
Passo 8: Prega

Faça uma prega de pele no local de injeção, conforme ilustrado na figura.



Passo 9: Insira

Insira a agulha completamente na prega de pele num ângulo de aproximadamente 45°.



Passo 10: Empurre

Diminua a pressão na prega.

Empurre a haste do êmbolo lenta e uniformemente o máximo possível, até a seringa estar vazia.

Nota: Vai sentir alguma resistência. É normal.



Passo 11: Solte e Retire

Levante o polegar para soltar a haste do êmbolo até que a agulha esteja coberta pela proteção da agulha e depois remova a seringa do local de injeção.

Pressione levemente uma bola de algodão ou gaze no local da injeção se vir sangue.

 **Não volte a colocar a tampa da agulha.**

 **Não friccione a pele após a injeção.**



Passo 12: Elimine

Elimine a seringa e a tampa da agulha num recipiente para objetos cortantes.

 **Não volte a colocar a tampa da agulha.**

Manter sempre o recipiente fora do alcance das crianças.



Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dupixent 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia dupilumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, porque contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Dupixent e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dupixent
3. Como utilizar Dupixent
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dupixent
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dupixent e para que é utilizado

O que é Dupixent

Dupixent contém a substância ativa dupilumab.

Dupilumab é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína especializada) que bloqueia a ação de proteínas chamadas interleucinas (IL)-4 e IL-13. Ambas desempenham um papel importante na origem dos sinais e sintomas de dermatite atópica e asma.

Para que é utilizado Dupixent

Dupixent é utilizado para tratar adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave, também conhecida por eczema atópico. Dupixent também é utilizado para tratar crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade com dermatite atópica grave (ver secção Crianças e adolescentes). Dupixent pode ser utilizado com medicamentos para o eczema que aplica na pele ou pode ser utilizado sozinho.

Dupixent é também utilizado em conjunto com outros medicamentos para a asma, no tratamento de manutenção da asma grave em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos e cuja asma não está controlada com os medicamentos atuais para a asma (por exemplo corticosteroides).

Como funciona Dupixent

Utilizar Dupixent para a dermatite atópica (eczema atópico) pode melhorar o estado da sua pele e reduzir a comichão. Dupixent também mostrou melhorar os sintomas de dor, ansiedade e depressão associada à dermatite atópica. Adicionalmente, o Dupixent ajuda a melhorar o distúrbio do sono e a qualidade de vida.

Dupixent ajuda a prevenir ataques graves de asma (exacerbações) e pode melhorar a sua respiração. Dupixent pode também ajudar a reduzir a quantidade de medicamentos de outro

grupo que precisa para controlar a sua asma, chamada corticosteroides orais, enquanto previne ataques de asma graves e melhora a respiração.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dupixent

Não utilize Dupixent:

- se tem alergia ao dupilumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
Se pensa que pode ser alérgico, ou se não tem a certeza, aconselhe-se com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dupixent.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dupixent:

Dupixent **não é um medicamento de emergência** e não deve ser usado para tratar um ataque súbito de asma.

Sempre que obtiver uma nova embalagem de Dupixent, é importante que anote a data e o número de lote (que se encontra na embalagem após "Lote") e que mantenha esta informação num local seguro.

Reações alérgicas

- Raramente, Dupixent pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas (hipersensibilidade) e reações anafiláticas e angioedema. Estas reações podem ocorrer entre alguns minutos até sete dias após a administração de Dupixent. Tem de estar atento a sinais destes problemas (ou seja, problemas respiratórios, inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua, desmaios, tonturas, sensação de tontura (pressão arterial baixa) febre, sensação geral de mal-estar, nódulos linfáticos inchados, urticária, comichão, dores articulares, erupção na pele) enquanto estiver a tomar Dupixent. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.
- Pare de tomar Dupixent e informe o seu médico ou procure assistência médica imediatamente se notar algum sinal de uma reação alérgica.

Condições eosinofílicas

- Os doentes que tomam um medicamento para a asma podem, raramente, desenvolver inflamação dos vasos sanguíneos ou dos pulmões devido a um aumento de certos glóbulos brancos (eosinofilia).
- Desconhece-se se é causado por Dupixent. Geralmente, mas nem sempre, acontece em pessoas que também tomam um medicamento esteróide que está a ser descontinuado ou para o qual a dose está a ser diminuída.
- Informe imediatamente o seu médico se desenvolver uma combinação de sintomas tais como, doença tipo gripe, formigueiro ou dormência dos braços ou pernas, agravamento dos sintomas pulmonares e/ou erupção cutânea.

Infeções parasíticas (parasitas intestinais)

- Dupixent pode enfraquecer a sua resistência a infeções causadas por parasitas. Se já tiver uma infeção parasítica, esta deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com Dupixent.
- Fale com o seu médico se tiver diarreia, gases, desconforto no estômago, fezes gordurosas e desidratação, que podem ser sinal de uma infeção parasítica.
- Se vive numa região onde estas infeções são frequentes ou se vai viajar para uma dessas regiões, fale com o seu médico.

Asma

Se tem asma e está a tomar medicamentos para a asma, não mude ou pare os seus medicamentos para a asma sem falar com o seu médico. Fale com o seu médico antes de parar de utilizar Dupixent ou se a sua asma permanecer descontrolada ou piorar durante o tratamento com este medicamento.

Problemas oculares

Fale com o seu médico se tiver problemas oculares novos ou se os existentes se agravarem, incluindo dor ocular ou alterações da visão.

Crianças e adolescentes

- A caneta pré-cheia de Dupixent não se destina a ser utilizada em crianças com menos de 2 anos de idade.
- Para crianças entre os 6 meses e menos de 2 anos de idade, contacte o seu médico, que irá prescrever a seringa pré-cheia Dupixent adequada.
- Em crianças entre os 6 meses e menos de 12 anos de idade, dupilumab deve ser administrado por um prestador de cuidados.
- Em crianças com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que dupilumab seja administrado por ou sob a supervisão de um adulto.
- A segurança e os benefícios do Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com dermatite atópica com idade inferior a 6 meses.
- A segurança e os benefícios do Dupixent ainda não são conhecidos em crianças com asma com menos de 6 anos de idade.

Outros medicamentos e Dupixent

Informe o seu médico ou farmacêutico

- se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
- se foi vacinado recentemente ou vai ser vacinado.

Outros medicamentos para a asma

Não pare ou reduza os seus medicamentos para a asma, a menos que seja instruído pelo seu médico.

- Estes medicamentos (especialmente os chamados *corticosteróides*) devem ser interrompidos gradualmente,
- Isto deve ser feito sob a supervisão direta do seu médico e dependentes da sua resposta ao Dupixent.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Os efeitos deste medicamento nas mulheres grávidas são desconhecidos; por conseguinte, é preferível evitar a utilização de Dupixent na gravidez, a não ser que o seu médico o aconselhe.
- Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento. Você e o seu médico devem decidir se vai continuar a amamentar ou vai utilizar Dupixent. Não deve fazer ambas as coisas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Dupixent influencie a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Dupixent contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 200 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Dupixent

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto Dupixent lhe será administrado

O seu médico irá decidir qual a dose de Dupixent que é correta para si.

Dose recomendada em adolescentes com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) com dermatite atópica é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes (em semanas alternadas)
menos de 60 kg	400 mg (duas injeções de 200 mg)	200 mg
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg

Dose recomendada em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent em crianças (6 aos 11 anos de idade) com dermatite atópica é baseada no peso corporal.

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 15 kg a menos de 60 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguido de 300 mg no Dia 15	300 mg a cada 4 semanas* começando 4 semanas após a dose do Dia 15
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg em semanas alternadas

*A dose pode ser aumentada para 200 mg em semanas alternadas com base na opinião do médico.

Dose recomendada em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica

A dose recomendada de Dupixent para crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade com dermatite atópica é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes
de 5 kg a menos de 15 kg	200 mg (uma injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas
de 15 kg a menos de 30 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas

Dose recomendada em adultos e adolescentes com asma

Para mutuos doentes com asma grave, em adultos e adolescentes (com 12 ou mais anos de idade) a dose recomendada de Dupixent é:

- Uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg)
- Seguida de 200 mg administrada em semanas alternadas, administrada como injeção subcutânea.

Em doentes com asma grave e que tomam corticosteroides orais ou doentes com asma grave e dermatite atópica comórbida de moderada a grave, ou em adultos com rinosinusite crónica com polipose nasal comórbida grave, a dose recomendada de Dupixent é:

- Uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg),
- Seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea

Dose recomendada para crianças com asma

A dose recomendada de Dupixent para crianças (6 aos 11 anos de idade) com asma é baseada no peso corporal:

Peso corporal do doente	Doses iniciais e subsequentes
de 15 a menos de 30 kg	300 mg a cada quatro semanas
de 30 kg a menos de 60 kg	200 mg em semanas alternadas ou 300 mg a cada quatro semanas
60 kg ou mais	200 mg em semanas alternadas

Para doentes dos 6 aos 11 anos com asma e dermatite atópica grave co-mórbida, o seu médico irá decidir qual a dose de Dupixent adequada para si.

A administração de Dupixent

Dupixent é administrado por injeção por baixo da pele (injeção subcutânea). Você e o seu médico ou enfermeiro devem decidir se deve injetar Dupixent a si próprio.

Antes de injetar Dupixent a si próprio deve ter sido treinado pelo seu médico ou enfermeiro. A sua injeção de Dupixent pode também ser administrada por um prestador de cuidados após formação adequada por um médico ou enfermeiro.

Cada caneta pré-cheia contém uma dose de Dupixent (200 mg). Não agite a caneta pré-cheia.

Leia cuidadosamente as “Instruções de utilização” incluídas no final do folheto informativo antes de utilizar Dupixent.

Se utilizar mais Dupixent do que deveria

Se utilizar mais Dupixent do que deveria ou a dose foi administrada demasiado cedo, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Dupixent

Caso se tenha esquecido de injetar uma dose de Dupixent, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Adicionalmente,

Se o seu esquema de doses for **todas as semanas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent o mais rápido possível e inicie um novo esquema de dose semanal a partir do momento em que se lembrar de dar a sua injeção de Dupixent.

Se o seu esquema de doses for **em semanas alternadas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent no prazo de 7 dias após a dose esquecida, depois continue com o seu esquema habitual.

- se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, aguarde pela próxima dose programada para dar a sua injeção de Dupixent.

Se o seu esquema de doses for **a cada 4 semanas**, e se se esquecer de uma dose de Dupixent:

- dê a injeção de Dupixent no prazo de 7 dias após a dose esquecida, depois continue com o seu esquema habitual.

- se a dose esquecida não for administrada no prazo de 7 dias, inicie um novo esquema de dose a cada 4 semanas a partir do momento em que se lembrar de dar a sua injeção Dupixent.

Se parar de utilizar Dupixent

Não pare de utilizar Dupixent sem antes falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Dupixent pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas (hipersensibilidade) raras incluindo reação anafilática, doença do soro ou reação semelhante à doença do soro; os sinais podem incluir:

- problemas respiratórios
- inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua (angioedema)
- desmaios, tonturas, sensação de tontura (pressão arterial baixa)
- febre
- sensação geral de mal-estar
- nódulos linfáticos inchados
- urticária
- comichão
- dores articulares
- erupção na pele

Se desenvolver uma reação alérgica, pare de utilizar Dupixent e fale com o seu médico imediatamente.

Outros efeitos indesejáveis

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- reações no local da injeção (tais como, vermelhidão, inchaço, comichão, dor, nódos negros)
- vermelhidão e comichão dos olhos
- infecção dos olhos
- feridas herpéticas (nos lábios e pele)
- aumento de certos glóbulos brancos (eosinofilia)
- dor nas articulações (artralgia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- inchaço da face, lábios, boca, garganta ou língua (angioedema)
- comichão, vermelhidão e inchaço das pálpebras

- inflamação da superfície do olho, por vezes com visão turva (queratite)
- erupção na pele da face ou vermelhidão
- secura dos olhos

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- reações alérgicas (hipersensibilidade) graves
- úlceras na camada transparente externa do olhos, por vezes com visão turva (queratite ulcerativa)

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com asma

Frequentes: oxiúros (enterobíase)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dupixent

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Se necessário, caneta pré-cheia pode ser retirada do frigorífico e conservada na embalagem durante um máximo de 14 dias à temperatura ambiente até 25 °C, enquanto protegida da luz. A data de remoção do frigorífico deve ser registada no espaço fornecido na embalagem exterior. A embalagem deve ser rejeitada caso permaneça fora do frigorífico por mais de 14 dias ou se a data de validade tiver sido ultrapassada.

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo, descorado ou tem partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dupixent

- A substância ativa é o dupilumab.
- Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de dupilumab em 1,14 ml de solução injetável (injetável).
- Os outros componentes são Monocloridrato de L-arginina, L-histidina, Monocloridrato de L-histidina mono-hidratada, Polissorbato 80 (E433), Acetato de sódio trihidratado, Ácido acético glacial (E260), Sacarose, Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Dupixent e conteúdo da embalagem

Dupixent é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido fornecida numa caneta pré-cheia.

A caneta pré-cheia pode ter uma tampa redonda e janela de visualização oval rodeada por uma seta ou uma tampa quadrada com ranhuras e uma janela de visualização oval sem seta. Embora existam ligeiras diferenças na aparência das duas canetas pré-cheias, ambas funcionam da mesma forma.

Dupixent está disponível como canetas pré-cheias de 200 mg numa embalagem contendo 1, 2 ou 6 canetas pré-cheias ou numa embalagem contendo 6 (2 conjuntos de 3) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

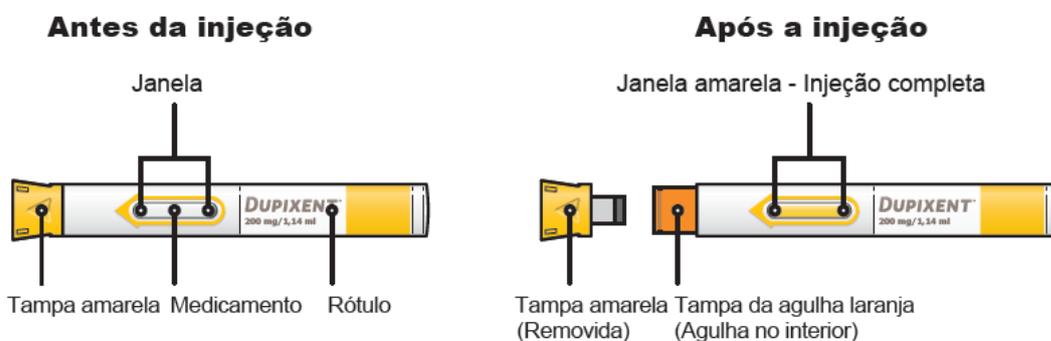
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Dupixent 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia dupilumab

Instruções de utilização

As peças da caneta pré-cheia de Dupixent são ilustradas nesta imagem.



Informação importante

Este dispositivo é uma caneta pré-cheia de utilização única. Contém 200 mg de Dupixent para injeção por baixo da pele (injeção subcutânea).

Não deve tentar administrar a si próprio ou a outra pessoa, a não ser que tenha recebido formação para tal do seu profissional de saúde. Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que Dupixent seja administrado por ou sob supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, Dupixent deve ser administrado por um prestador de cuidados. A caneta pré-cheia Dupixent destina-se apenas a ser utilizada em adultos e crianças com 2 ou mais anos de idade.

- Leia atentamente todas as instruções antes de utilizar a caneta pré-cheia.
- Confirme junto do seu profissional de saúde com que frequência terá de injetar o medicamento.
- Mude de local de injeção para cada injeção.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se esta estiver danificada
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se a tampa amarela estiver a faltar ou não estiver bem presa
- **Não** pressione nem toque na tampa laranja da agulha com os dedos
- **Não** injete através da roupa
- **Não** retire a tampa amarela até pouco antes de administrar a injeção
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura ou estiver danificada.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se não tiver a tampa ou se não estiver firmemente encaixada.
- **Não** reutilize a caneta pré-cheia.

Como conservar Dupixent

- Mantenha a(s) caneta(s) pré-cheia(s) e toda a medicação fora do alcance das crianças.
- Mantenha as canetas não utilizadas na embalagem de origem e conserve no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.
- Conserve as canetas pré-cheias na embalagem de origem protegidas da luz
- **Não** conserve Dupixent à temperatura ambiente (<25 °C) durante mais de 14 dias. Se precisar de remover permanentemente a embalagem do frigorífico, anote a data de

remoção no espaço fornecido na embalagem exterior e utilize Dupixent no espaço de 14 dias.

- **Não** agite a caneta pré-cheia em momento algum.
- **Não** aqueça a caneta pré-cheia.
- **Não** congele a caneta pré-cheia.
- **Não** coloque a caneta pré-cheia exposta diretamente à luz solar.

A: Prepare

A1. Reúna o material

Assegure-se que tem o seguinte:

- Caneta pré-cheia de Dupixent
- 1 toallete com álcool *
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze *
- 1 um recipiente para objetos cortantes * (ver etapa D)

** Itens não incluídos na embalagem*

A2. Examine o rótulo

- Verifique se tem o medicamento e a dose corretos.

Examine o rótulo



A3: Inspeção o prazo de validade

- Verifique o prazo de validade



Não utilize a caneta pré-cheia se o prazo de validade foi ultrapassado.



Não mantenha Dupixent à temperatura ambiente por mais de 14 dias.

Prazo de Validade



A 4: Verifique o medicamento

Olhe para o medicamento através da janela na caneta pré-cheia. Verifique se o líquido está claro e incolor a amarelo pálido.

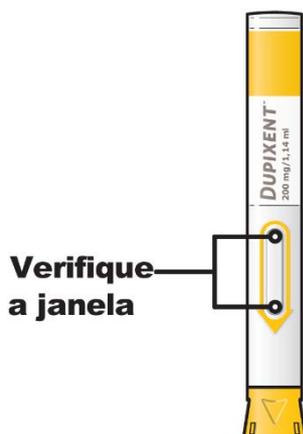
Nota: Você pode ver uma bolha de ar; isto é normal



Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido estiver descorado ou turvo ou se tiver flocos ou partículas.



Não utilize a caneta pré-cheia se a janela estiver amarela.



A5: Aguarde 30 minutos

Posse a caneta pré-cheia numa superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante, pelo menos, 30 minutos.



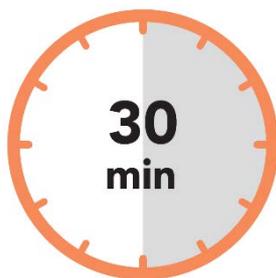
Não aqueça a caneta pré-cheia no microondas, água quente ou à luz solar.



Não coloque a caneta pré-cheia exposta diretamente à luz solar.



Não conserve Dupixent à temperatura ambiente durante mais de 14 dias.



B: Seleccione o local de injeção

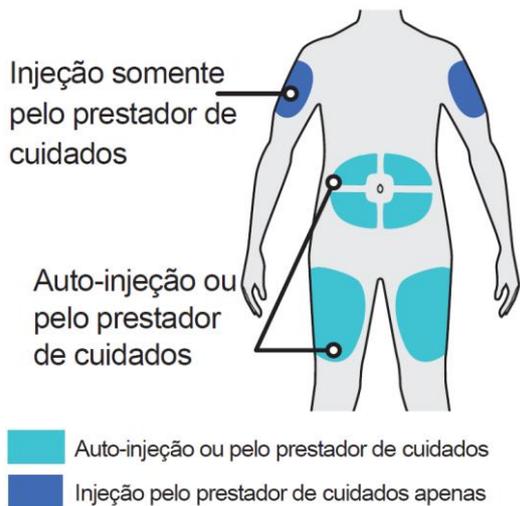
B.1. Locais de injeção recomendados

- **Coxa**
- **Estômago**, exceto na área de 5 cm à volta do umbigo.
- **Parte superior do braço**. Se for um cuidador a aplicar-lhe a injeção, também podem utilizar a região superior do braço.

Mude de local de injeção para cada injeção de Dupixent

 **Não injete através da roupa**

 **Não injete em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha nódulos negros ou cicatrizes.**



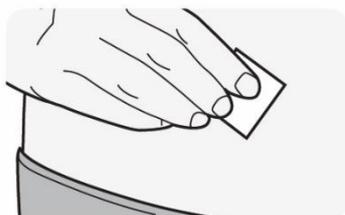
B2: Lave as mãos.



B3. Prepare o local de injeção

- Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool.
- Deixe a pele secar antes de injetar.

 **Não volte a tocar no local de injeção nem sopre para secar antes da injeção.**



C: Dar a injeção

C1. Retire a tampa amarela

Puxe diretamente a tampa amarela

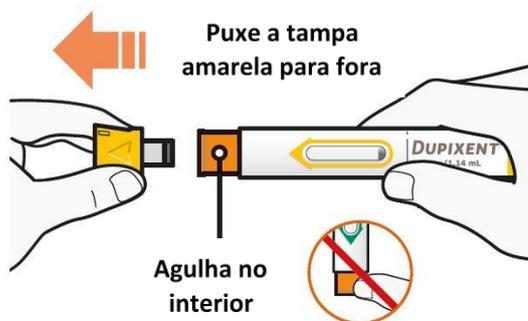
Não rode a tampa amarela

Não retire a tampa amarela até estar pronto para injetar

Não pressione nem toque na tampa laranja da agulha com os dedos. A agulha está dentro



Não volte a colocar a tampa amarela na caneta pré-cheia após removê-la .

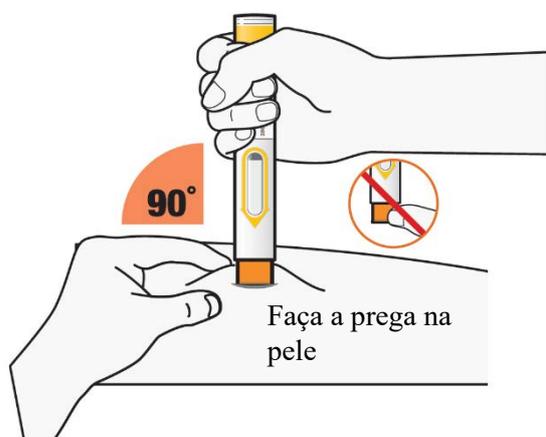


C2. Fazer uma prega na pele e colocar

- Faça uma prega na pele antes e durante a injeção.
- Não é necessário fazer uma prega em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.
- Quando colocar a tampa laranja da agulha na sua pele, segure a caneta pré-cheia para poder ver a janela.
- Coloque a tampa da agulha laranja na sua pele num ângulo aproximado de 90 graus



Não pressione nem toque na tampa laranja da agulha com os dedos. A agulha está dentro.

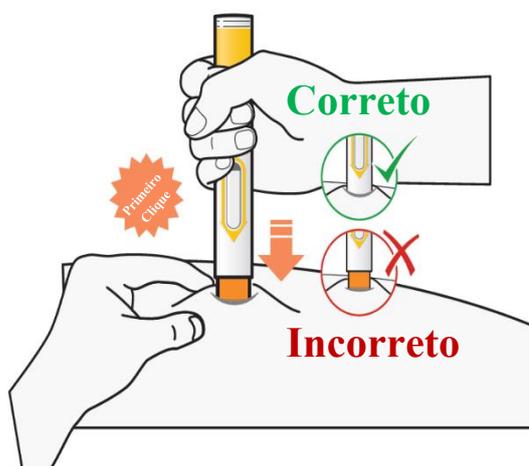


C3. Pressione

Pressione a caneta pré-cheia firmemente contra a sua pele até não conseguir ver a tampa laranja da agulha e segure.

- Haverá um “clique” quando a injeção começar.
- A janela começará a ficar amarela.

A injeção pode demorar até 20 segundos.



Não é necessário fazer uma prega na pele em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

C4. Segure firmemente

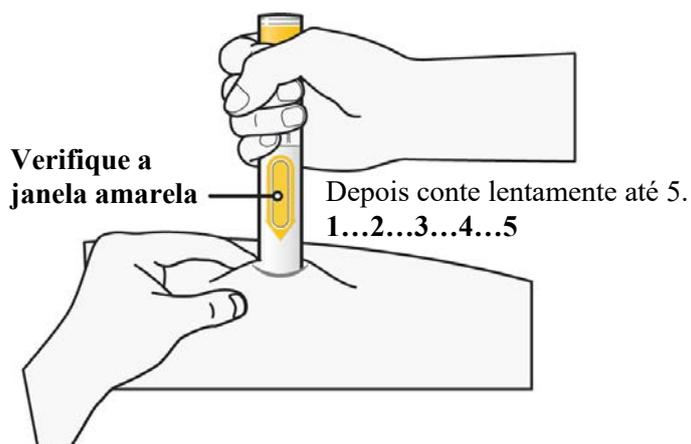
Mantenha a caneta pré-cheia firmemente contra a pele.

- Você pode ouvir um segundo clique.
- Verifique se a janela ficou toda amarela.
- Depois conte lentamente até 5.
- Em seguida, retire a caneta da pele, a injeção está completa.

Se a janela não ficar completamente amarela, retire a caneta e contacte o seu médico.



Não tome uma segunda dose sem falar com o seu médico



Não é necessário fazer uma prega na pele em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

C5. Retire

- Depois de ter completado a sua injeção, puxe para cima para remover a caneta pré-cheia da pele e elimine imediatamente como descrito na secção D.
- Se vir sangue no local, passe levemente uma bola de algodão ou gaze.



Não friccione a pele após a injeção.

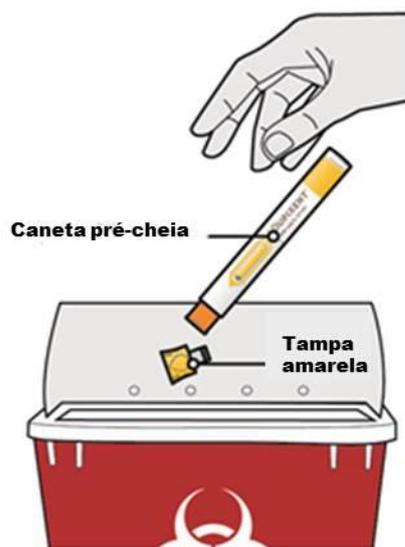


D. Elimine

- Elimine as canetas pré-cheias (agulha interna) e as tampas amarelas num recipiente resistente a perfurações imediatamente após a utilização.

Não elimine (deite fora) canetas pré-cheias (com agulha dentro) e tampas amarelas no lixo doméstico

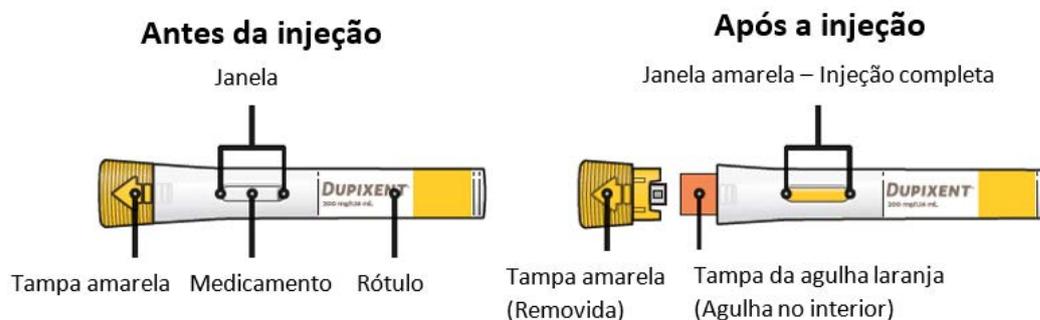
-  **Não volte a colocar a tampa da agulha.**



Dupixent 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia Dupilumab

Instruções de utilização

As peças da caneta pré-cheia de Dupixent são ilustradas nesta imagem.



Informação importante

Este dispositivo é uma caneta pré-cheia de utilização única. Contém 200 mg de Dupixent para injeção por baixo da pele (injeção subcutânea).

Não deve tentar administrar a si próprio ou a outra pessoa, a não ser que tenha recebido formação para tal do seu profissional de saúde. Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, recomenda-se que Dupixent seja administrado por ou sob supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, Dupixent deve ser administrado por um prestador de cuidados. A caneta pré-cheia Dupixent destina-se apenas a ser utilizada em adultos e crianças com 2 ou mais anos de idade.

- Leia atentamente todas as instruções antes de utilizar a caneta pré-cheia.
- Confirme junto do seu profissional de saúde com que frequência terá de injetar o medicamento.
- Mude de local de injeção para cada injeção.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se esta estiver danificada
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se a tampa amarela estiver a faltar ou não estiver bem presa
- **Não** pressione nem toque na tampa laranja da agulha com os dedos
- **Não** injete através da roupa
- **Não** retire a tampa amarela até pouco antes de administrar a injeção
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura ou estiver danificada.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se não tiver a tampa ou se não estiver firmemente encaixada.
- **Não** reutilize a caneta pré-cheia.

Como conservar Dupixent

- Mantenha a(s) caneta(s) pré-cheia(s) e toda a medicação fora do alcance das crianças.
- Mantenha as canetas não utilizadas na embalagem de origem e conserve no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.
- Conserve as canetas pré-cheias na embalagem de origem protegidas da luz
- **Não** conserve Dupixent à temperatura ambiente (<25 °C) durante mais de 14 dias. Se precisar de remover permanentemente a embalagem do frigorífico, anote a data de

remoção no espaço fornecido na embalagem exterior e utilize Dupixent no espaço de 14 dias.

- **Não** agite a caneta pré-cheia em momento algum.
- **Não** aqueça a caneta pré-cheia.
- **Não** congele a caneta pré-cheia.
- **Não** coloque a caneta pré-cheia exposta diretamente à luz solar.

A: Prepare

A1. Reúna o material

Assegure-se que tem o seguinte:

- Caneta pré-cheia de Dupixent
- 1 toallete com álcool *
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze *
- 1 um recipiente para objetos cortantes * (ver etapa D)

** Items não incluídos na embalagem*

A2. Examine o rótulo

- Verifique se tem o medicamento e a dose corretos.

Examine o rótulo



A3: Inspeção o prazo de validade

- Verifique o prazo de validade



Não utilize a caneta pré-cheia se o prazo de validade foi ultrapassado.



Não mantenha Dupixent à temperatura ambiente por mais de 14 dias.

Prazo de validade



A4: Verifique o medicamento

Olhe para o medicamento através da janela na caneta pré-cheia.

Verifique se o líquido está claro e incolor a amarelo pálido.

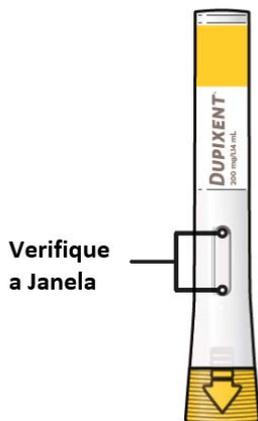
Nota: Você pode ver uma bolha de ar; isto é normal



Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido estiver descorado ou turvo ou se tiver flocos ou partículas.



Não utilize a caneta pré-cheia se a janela estiver amarela.



A5: Aguarde 30 minutos

Posse a caneta pré-cheia numa superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante, pelo menos, 30 minutos.



Não aqueça a caneta pré-cheia no microondas, água quente ou à luz solar.



Não coloque a caneta pré-cheia exposta diretamente à luz solar.



Não conserve Dupixent à temperatura ambiente durante mais de 14 dias.



B: Seleccione o local de injeção

B.1. Locais de injeção recomendados:

- **Coxa**
- **Estômago**, exceto na área de 5 cm à volta do umbigo.

- **Parte superior do braço.** Se for um cuidador a aplicar-lhe a injeção, também podem utilizar a região superior do braço.

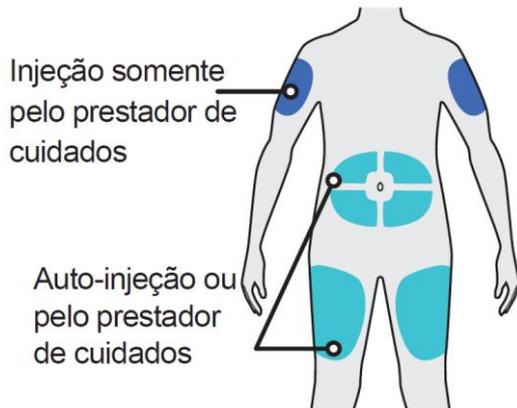
Mude de local de injeção para cada injeção de Dupixent



Não injete através da roupa



Não injete em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha nódos negros ou cicatrizes.



-  Auto-injeção ou pelo prestador de cuidados
-  Injeção pelo prestador de cuidados apenas

B2: Lave as mãos.

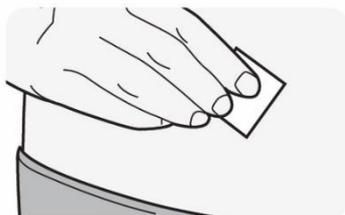


B3. Prepare o local de injeção

- Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool.
- Deixe a pele secar antes de injetar.



Não volte a tocar no local de injeção nem sopre para secar antes da injeção.



C: Dar a injeção

C1. Retire a tampa amarela

Puxe diretamente a tampa amarela

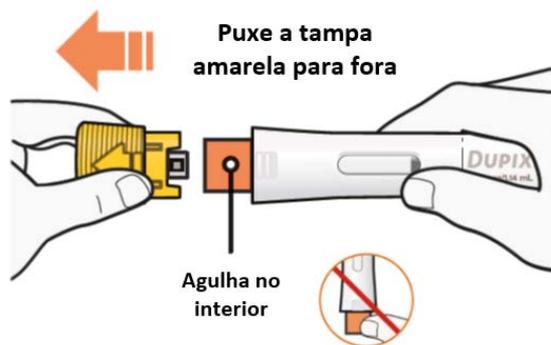
Não rode a tampa amarela

Não retire a tampa amarela até estar pronto para injetar

Não pressione nem toque na tampa laranja da agulha com os dedos. A agulha está dentro



Não volte a colocar a tampa amarela na caneta pré-cheia após removê-la .



C2. Fazer uma prega e colocar

- Faça uma prega na pele antes e durante a injeção.
- Não é necessário fazer uma prega em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.
- Quando colocar a tampa laranja da agulha na sua pele, segure a caneta pré-cheia para poder ver a janela.
- Coloque a tampa da agulha laranja na sua pele num ângulo aproximado de 90 graus



Não pressione nem toque na tampa laranja da agulha com os dedos. A agulha está dentro.

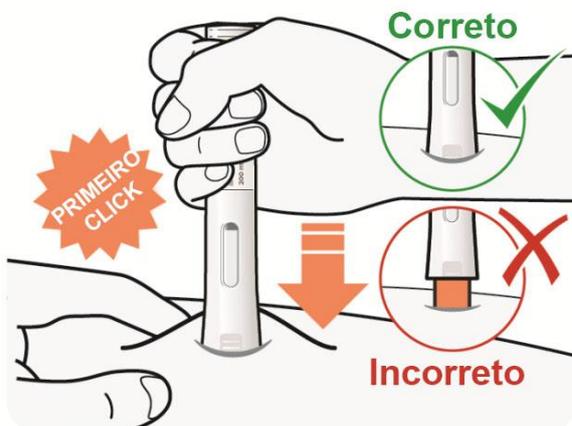


C3. Pressione

Pressione a caneta pré-cheia firmemente contra a sua pele até não conseguir ver a tampa laranja da agulha e segure.

- Haverá um “clique” quando a injeção começar.
- A janela começará a ficar amarela.

A injeção pode demorar até 15 segundos.



Não é necessário fazer uma prega na pele em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

C4. Segure firmemente

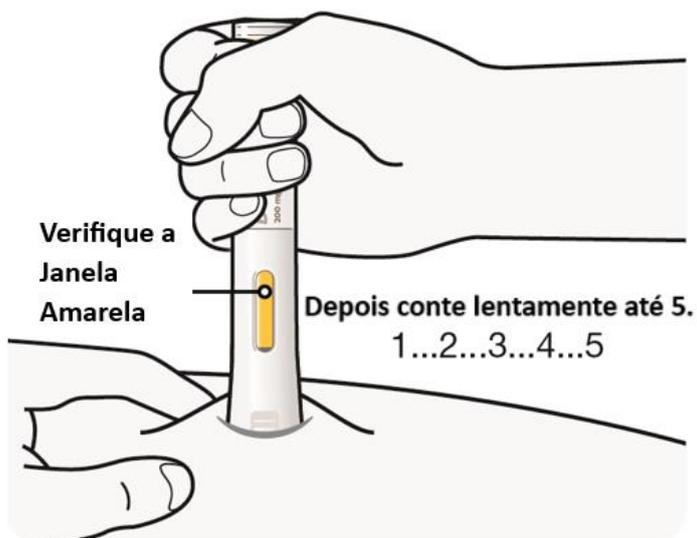
Mantenha a caneta pré-cheia firmemente contra a pele.

- Você pode ouvir um segundo clique.
- Verifique se a janela ficou toda amarela.
- Depois conte lentamente até 5.

- Em seguida, retire a caneta da pele, a injeção está completa.

Se a janela não ficar completamente amarela, retire a caneta e contacte o seu médico.

⚠ Não tome uma segunda dose sem falar com o seu médico

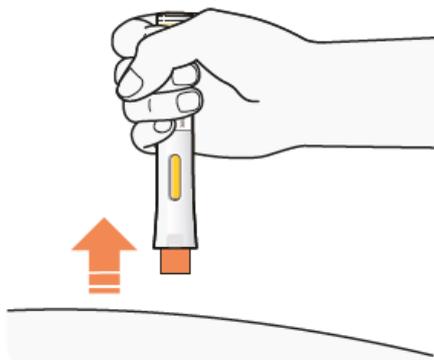


Não é necessário fazer uma prega na pele em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

C5. Retire

- Depois de ter completado a sua injeção, puxe para cima para remover a caneta pré-cheia da pele e elimine imediatamente como descrito na secção D.
- Se vir sangue no local, passe levemente uma bola de algodão ou gaze.

⚠ Não fricção a pele após a injeção.



D. Elimine

- Elimine as canetas pré-cheias (agulha interna) e as tampas amarelas num recipiente resistente a perfurações imediatamente após a utilização.

Não elimine (deite fora) canetas pré-cheias (com agulha dentro) e tampas amarelas no lixo doméstico

-  **Não volte a colocar a tampa da agulha.**

