

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dupilumab 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 mL de solution (150 mg/mL).

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dupixent est indiqué pour le traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1).

La dose recommandée de dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticoïdes topiques.

Dose oubliée Si une dose une fois toutes les deux semaines est oubliée, administrez l'injection dans les 7 jours à compter de la dose oubliée, puis reprenez la posologie originale du patient. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, attendez jusqu'à la prochaine dose selon la posologie originale.

Populations spéciales

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Poids corporel

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel chez les adultes atteints de prurigo nodulaire (voir rubrique 5.2).

Patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies dans le traitement du prurigo nodulaire chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras.

Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.

Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adaptée des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab devra être assurée avant l'utilisation, conformément aux instructions d'utilisation en fin de notice.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Données issues de l'autorisation de mise sur le marché pour la dermatite atopique, l'asthme sévère, la polypose naso-sinusienne ainsi que des études cliniques réalisées dans le cadre du prurigo nodulaire.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être consignés de manière claire.

Exacerbations aiguës de l'asthme

Le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes aigus d'asthme ou les exacerbations aiguës. Le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter un bronchospasme aigu ou un état de mal asthmatique.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes systémiques, topiques ou inhalés ne doivent pas être interrompus brutalement après l'instauration du traitement par le dupilumab. Les réductions de la dose de corticostéroïdes, le cas échéant, doivent être progressives et effectuées sous le contrôle direct d'un médecin. Une réduction

de la dose de corticostéroïdes peut être associée à des symptômes systémiques de sevrage et/ou révéler des affections précédemment atténuées avec la corticothérapie systémique.

L'expression des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 peut être inhibée par l'utilisation de corticostéroïdes systémiques. Cela doit être pris en compte lors de l'évaluation du phénotype de type 2 chez les patients sous corticostéroïdes oraux (voir rubrique 5.1).

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction systémique d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), l'administration du dupilumab doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté instauré. Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été signalés. Des réactions anaphylactiques et des angioedèmes sont survenus dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection du dupilumab (voir rubrique 4.8).

Hyperéosinophilie

Des cas de pneumopathie à éosinophiles et des cas de vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ou EGPA) ont été rapportés chez des patients ayant participé au programme de développement dans l'asthme. L'apparition de lésions cutanées de vascularite, une aggravation des symptômes pulmonaires, des complications cardiaques et/ou une neuropathie survenant chez des patients présentant une hyperéosinophilie doivent mettre le médecin en alerte

Infection par des helminthes

Des patients présentant des infections connues par des helminthes ont été exclus de la participation aux études cliniques. Le dupilumab peut altérer la réponse immunitaire contre les infections par des helminthes en inhibant la signalisation de l'IL-4/IL-13. Les patients ayant des infections par les helminthes pré-existantes doivent être traités avant de commencer un traitement par dupilumab. Si des patients sont infectés au cours d'un traitement par dupilumab et ne répondent pas au traitement anti-helminthique, le traitement par dupilumab doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'infection. Des cas d'oxyurose ont été rapportés chez des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant participé au programme de développement dans l'asthme pédiatrique (voir rubrique 4.8).

Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite

Des événements apparentés à des conjonctivites et des kératites ont été signalés avec dupilumab, principalement chez des patients atteints de dermatite atopique. Certains patients ont signalé des troubles visuels (par exemple, vision floue) associés à une conjonctivite ou une kératite (voir rubrique 4.8).

Il convient de recommander aux patients de signaler l'apparition ou l'aggravation de leurs symptômes oculaires aux professionnels de santé. Les patients traités par dupilumab présentant une conjonctivite qui ne guérit pas après un traitement standard ou présentant des signes et symptômes évoquant une kératite doivent passer un examen ophtalmologique, le cas échéant (voir rubrique 4.8).

Patients atteints de prurigo nodulaire, de dermatite atopique ou de polypose naso-sinusienne présentant un asthme associé

Les patients traités par le dupilumab pour un prurigo nodulaire, une dermatite atopique modérée à sévère ou pour une polypose naso-sinusienne sévère qui ont également un asthme associé ne doivent pas modifier ou arrêter leur traitement anti-asthmatique sans avoir consulté leur médecin. Les patients présentant un asthme associé doivent être étroitement surveillés après l'arrêt du dupilumab.

Vaccinations

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par le dupilumab, la sécurité et l'efficacité n'ayant pas été établies. Les réponses immunitaires au vaccin dcaT et au vaccin polysaccharidique méningococcique ont été évaluées (voir rubrique 4.5). Il est recommandé de vérifier que les patients sont à jour dans leur vaccination par les vaccins vivants et atténués selon le calendrier vaccinal en vigueur avant d'initier un traitement par le dupilumab.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 300 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les réponses immunitaires à une vaccination ont été évaluées dans une étude au cours de laquelle des patients atteints d'une dermatite atopique ont été traités une fois par semaine pendant 16 semaines avec 300 mg de dupilumab. Après 12 semaines d'administration de dupilumab, les patients ont été vaccinés avec un vaccin dcaT, vaccin combiné diphtérie, coqueluche acellulaire et tétanos (dépendant des cellules T) et un vaccin polysaccharidique méningococcique (indépendant des cellules T) et les réponses immunitaires ont été évaluées 4 semaines plus tard. Les réponses anticorps dirigées contre le vaccin antitétanique et le vaccin polysaccharidique méningococcique étaient identiques chez les patients traités par le dupilumab et les patients traités par le placebo. Aucune interaction néfaste entre les vaccins non vivants et le dupilumab n'a été observée dans l'étude.

Par conséquent, les patients traités par dupilumab peuvent recevoir des vaccins inactivés ou non vivants.

Pour plus d'informations sur les vaccins vivants, voir la rubrique 4.4.

Les effets du dupilumab sur la pharmacocinétique (PK) des substrats du CYP ont été évalués au cours d'une étude clinique de patients atteints de dermatite atopique. Les données recueillies lors de cette étude ont montré que le dupilumab n'entraînait aucun effet cliniquement significatif sur l'activité de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2C9.

Il n'est pas attendu d'interaction pharmacocinétique avec dupilumab. Les analyses de population n'ont pas mis en évidence d'effet des traitements concomitants courants sur la pharmacocinétique du dupilumab chez les patients présentant un asthme modéré à sévère.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du dupilumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le dupilumab ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le dupilumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par dupilumab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le dupilumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Données issues de l'autorisation de mise sur le marché pour la dermatite atopique, l'asthme sévère, la polypose nasale ainsi que des études cliniques réalisées dans le cadre du prurigo nodulaire.

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcération ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Les données de sécurité sur le dupilumab présentées au Tableau 1 proviennent principalement de 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polypose naso-sinusienne. Ces études incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée et sont représentatives du profil de sécurité global pour le dupilumab.

Le Tableau 1 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite* Herpès buccal*
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Peu fréquent Rare	Angioœdème# Réaction anaphylactique Maladie sérique Réaction de type maladie sérique
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent Peu fréquent Rare	Conjonctivite allergique* Kératite*# Blépharite*† Prurit oculaire*† Sécheresse oculaire*† Kératite ulcération*†#

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Peu fréquent	Rash cutané du visage [#]
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquent	Arthralgie [#]
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, et gonflement)

*Les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique.

†Dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcéraire était peu fréquente.

[#]Issu de déclarations depuis la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique 4.4).

Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite

Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab par rapport au placebo dans les études conduites dans la dermatite atopique. La conjonctivite et la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement chez la plupart des patients. Dans l'étude à long terme OLE conduite dans la dermatite atopique (AD-1225) à 3 ans, les taux de survenue respectifs de conjonctivite et de kératite sont restés similaires à ceux observés dans le bras dupilumab des études contrôlées versus placebo conduites dans la dermatite atopique. Parmi les patients asthmatiques et atteints de prurigo nodulaire, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans des programmes de développement de la polypose naso-sinusienne ou du prurigo nodulaire (voir rubrique 4.4).

Eczéma herpeticum

Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. Ces taux sont restés stables à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225).

Hyperéosinophilie

Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude supérieure à celle du groupe placebo dans les indications de dermatite atopique, d'asthme et de polypose naso-sinusienne. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). Le taux sanguin moyen

d'éosinophiles a diminué jusqu'à être inférieur à sa valeur à l'inclusion à la semaine 20 et a été maintenu jusqu'à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Par rapport au placebo, aucune augmentation du nombre d'éosinophiles sanguins n'a été observée dans le prurigo nodulaire (PRIME et PRIME2).

Une hyperéosinophilie apparue sous traitement ($\geq 5\,000$ cellules/ μl) a été rapportée chez $< 2\%$ des patients traités par dupilumab et $< 0,5\%$ des patients traités par placebo (études SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24, SINUS-52, PRIME et PRIME2) (voir rubrique 4.4).

Infections

Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez $1,0\%$ des patients recevant le placebo et chez $0,5\%$ des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines conduite dans la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez $0,6\%$ des patients traités par le placebo et chez $0,2\%$ des patients traités par dupilumab. Le taux d'infections graves est resté stable à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225).

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans l'asthme. L'analyse des données de sécurité sur 24 semaines, a mis en évidence des infections graves rapportées chez $1,0\%$ des patients traités par dupilumab et $1,1\%$ des patients recevant le placebo. Dans l'étude QUEST de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez $1,3\%$ des patients traités par dupilumab et chez $1,4\%$ des patients recevant le placebo.

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polyposse naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez $1,3\%$ des patients traités par dupilumab et chez $1,3\%$ des patients traités par placebo.

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans le prurigo nodulaire. L'analyse des données de sécurité a mis en évidence des infections graves rapportées chez $1,3\%$ des patients du groupe dupilumab et $1,3\%$ des patients du groupe placebo.

Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité.

La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab.

Environ 5% des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polyposse naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab $300\text{ mg } 1\text{x}/2$ semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2% d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2% présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients adultes atteints de prurigo nodulaire ayant reçu le dupilumab $300\text{ mg } 1\text{x}/2$ semaines pendant 24 semaines, les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab $200\text{ mg } 1\text{x}/2$ semaines ou $300\text{ mg } 1\text{x}/4$ semaines pendant 16 semaines et chez les patients (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme et ayant reçu le dupilumab $100\text{ mg } 1\text{x}/2$ semaines ou $200\text{ mg } 1\text{x}/2$ semaines pendant 52 semaines. Des réponses similaires aux ADA ont été observées chez les patients adultes présentant une dermatite atopique traités par dupilumab jusqu'à 3 ans dans l'étude de long terme OLE (AD-1225).

Environ 16% des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou $200\text{ mg } 1\text{x}/2$ semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab.

Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants.

Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants.

Indépendamment de leur âge ou de leur population, environ 2 à 4 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps dirigés contre le dupilumab; Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentait des anticorps neutralisants.

Moins de 1 % des patients ayant reçu le dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'ADA associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par le dupilumab. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de détecter des signes et symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques, traitements de la dermatite, à l'exclusion des corticostéroïdes, code ATC : D11AH05

Mécanisme d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13. Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4Rα/γc), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4Rα/IL-13Rα).

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures des pathologies inflammatoires de type 2 telles que la dermatite atopique, l'asthme et la polyposse naso-sinusienne. Le blocage de la voie de l'IL-4/IL-13 avec le dupilumab diminue plusieurs médiateurs de l'inflammation de type 2.

Effets pharmacodynamiques

Efficacité clinique dans le prurigo nodulaire (PN)

Le programme de développement dans le prurigo nodulaire (PN) comprenait deux études de 24 semaines randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, multicentriques, en groupes parallèles, (PRIME et PRIME2) chez 311 patients âgés de 18 ans et plus atteints d'un PN modéré à sévère, défini comme un prurit sévère (WI-NRS [Worst Itch Numeric Rating Scale (échelle d'évaluation numérique de l'intensité des démangeaisons)] ≥ 7 sur une échelle de 0 à 10) et au moins 20 nodules dont la maladie était insuffisamment contrôlée par des traitements topiques sur prescription ou lorsque ces traitements n'étaient pas recommandés. PRIME et PRIME2 ont évalué l'effet du dupilumab sur l'amélioration du prurit ainsi que son effet sur les lésions du PN, le score DLQI (Dermatology Life Quality Index [index de qualité de vie en dermatologie]), le score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale [échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression]) et la douleur cutanée.

Dans ces deux études, les patients ont reçu soit le dupilumab par voie sous-cutanée 600 mg (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivies d'une injection de 300 mg une fois toutes les deux semaines (1x/2 sem) pendant 24 semaines soit le placebo correspondant.

Dans ces études, la moyenne d'âge était de 49,5 ans, le poids médian était de 71,3 kg, 65,3 % des sujets étaient de sexe féminin, 56,6 % étaient de race blanche, 6,1 % étaient de race noire, et 34,1 % étaient asiatiques. À l'inclusion dans l'étude, le score moyen WI-NRS était de 8,5, 66,3 % des patients présentaient 20 à 100 nodules (modéré), 33,7 % présentaient plus de 100 nodules (sévère), 99,7 % avaient reçu des traitements topiques, 12,5 % avaient reçu des corticostéroïdes systémiques, 20,6 % avaient reçu des immunosuppresseurs non stéroïdiens systémiques, et 4,5 % avaient reçu préalablement des gabapentinoïdes. 11% des patients prenaient des doses stables d'antidépresseurs à l'inclusion dans l'étude et il leur avait été demandé de continuer à prendre ces médicaments durant l'étude. 43,4 % présentaient des antécédents d'atopie (définie par le fait de présenter des antécédents médicaux de dermatite atopique, de rhinite allergique/rhinoconjonctivite, d'asthme ou d'allergies alimentaires).

Le score WI-NRS comprend un seul item, évalué sur une échelle de 0 (« pas de démangeaisons ») à 10 (« les pires démangeaisons imaginables »). Il a été demandé aux participants d'évaluer l'intensité la pire de leur prurit (démangeaisons) au cours des dernières 24 heures en utilisant cette échelle. Le score IGA PN-S (Investigator's Global Assessment of PN Stage [évaluation globale de l'investigateur du stade de PN]) est une échelle qui mesure le nombre approximatif de nodules à l'aide d'une échelle de 5 niveaux allant de 0 (pas de nodules) à 4 (sévère).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score WI-NRS de ≥ 4 points. Les principaux critères secondaires d'évaluation comprenaient la proportion de participants présentant un score IGA PN-S de 0 ou 1 (l'équivalent de 0 à 5 nodules).

Les résultats d'efficacité pour PRIME et PRIME2 sont présentés dans le tableau 2 et sur les figures 1 et 2.

Tableau 2 : Résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires dans les études PRIME et PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N = 76)	Dupilumab 300 mg 1x/2 sem (N = 75)	Différence (IC à 95 %) pour dupilumab vs. placebo	Placebo (N = 82)	Dupilumab 300 mg 1x/2 sem (N = 78)	Différence (IC à 95 %) pour dupilumab vs. placebo
Proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score WI-NRS de ≥ 4 points de l'inclusion dans l'étude à la semaine 24 (critère d'évaluation principal dans PRIME) ^b	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76, 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06, 56,08)

Proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score WI-NRS de ≥ 4 points de l'inclusion dans l'étude à la semaine 12 (critère d'évaluation principal dans PRIME2) ^b	15,8 % ^a	44,0 % ^a	29,2 % (14,49, 43,81) ^a	22,0 %	37,2 %	16,8 % (2,34, 31,16)
Proportion de patients présentant un score IGA PN-S de 0 ou 1 à la semaine 24. ^b	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41, 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37, 45,22)
Proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score WI-NRS ≥ 4 points de l'inclusion à la semaine 24 et un score IGA PN-S de 0 ou 1 à la Semaine 24 ^b	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42, 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09, 37,86)
Variation en % par rapport à l'inclusion dans l'étude du score WI-NRS à la semaine 24 (ET)	-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)
Variation par rapport à l'inclusion dans l'étude du score DLQI à la semaine 24 (ET)	-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)
Variation par rapport à l'inclusion dans l'étude de l'EEN de la douleur à la semaine 24 (ET) ^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)
Variation par rapport à l'inclusion dans l'étude du score HADS à la semaine 24 (ET) ^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 Non ajusté pour la multiplicité dans PRIME.

b Les sujets ayant reçu un traitement de secours précédemment ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non répondants.

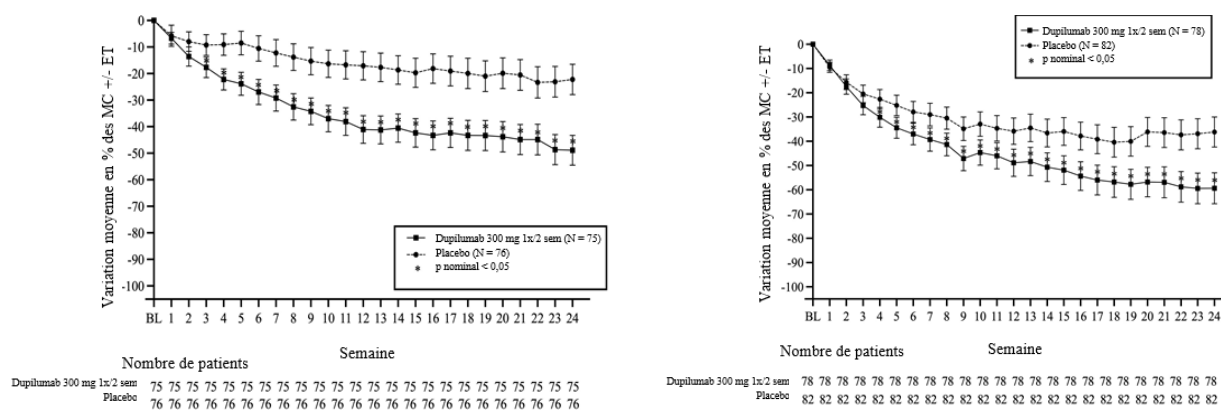
c Les sujets ayant reçu un traitement de secours antérieur ou ayant arrêté en raison d'une absence d'efficacité ont été imputés à l'aide du report de la pire observation ; d'autres données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple.

L'apparition de l'effet variation du score WI-NRS par rapport à l'inclusion, défini comme le premier temps de mesure où une différence significative (p nominal $< 0,05$) par rapport au placebo de la moyenne hebdomadaire du score WI-NRS est atteinte et maintenue, a été observée dès la 3ème semaine dans PRIME (Figure 1a) et la 4ème semaine dans PRIME2 (Figure 1b).

Figure 1. Variation moyenne en % des moindres carrés (MC) du score WI-NRS au cours de la période de traitement de 24 semaines dans les études PRIME et PRIME2

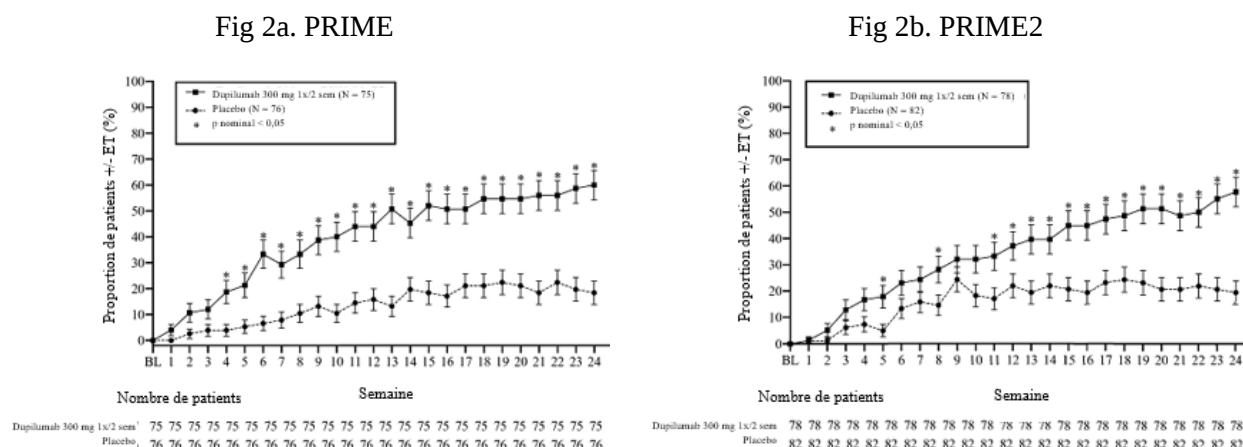
Fig 1a. PRIME

Fig 1b. PRIME2



Une plus grande proportion de patients a présenté des améliorations du score WI-NRS de ≥ 4 points par rapport à l'inclusion dans l'étude aux semaines 4 et 11 dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo dans PRIME (Figure 2a p nominal < 0,007) et PRIME2 (Figure 2b p nominal < 0,013), respectivement, et cette différence est restée significative tout au long de la période de traitement.

Figure 2. Proportion de patients avec une amélioration du score WI-NRS ≥ 4 dans PRIME and PRIME2



Les effets du traitement dans les sous-groupes (poids, âge, sexe, race et traitement de fond, y compris immunosuppresseurs) dans PRIME et PRIME2 correspondaient aux résultats de la population globale de l'étude.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du dupilumab est similaire chez les patients atteints de dermatite atopique, d'asthme, de polyposse naso-sinusienne et de prurigo nodulaire.

Absorption

Après l'injection sous-cutanée (SC) d'une dose unique de 75 à 600 mg de dupilumab chez les adultes, les temps médians écoulés jusqu'à la concentration sérique maximale (t_{max}) étaient de 3 à 7 jours. La biodisponibilité absolue du dupilumab après administration SC d'une dose est similaire entre les patients DA, les patients asthmatiques et les patients atteints de polypose naso-sinusienne, variant de 61 % à 64 %, telle que déterminée par une analyse de pharmacocinétique (PK) de population.

Les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 16 après l'administration d'une première dose de 600 mg, puis de doses de 300 mg toutes les deux semaines ou d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines sans dose de charge. Dans les essais cliniques, la moyenne $\pm$ ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre variait de $69,2 \pm 36,9$ µg/mL à $80,2 \pm 35,3$ µg/mL pour une dose de 300 mg et de $29,2 \pm 18,7$ à $36,5 \pm 22,2$ µg/mL pour une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines chez les adultes.

Distribution

Un volume de distribution pour le dupilumab d'environ 4,6 l a été estimé lors de l'analyse de PK de population, ce qui indique que le dupilumab est distribué principalement dans le système vasculaire.

Biotransformation

Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été menée car le dupilumab est une protéine. Il est anticipé que le dupilumab se dégrade en petits peptides et acides aminés individuels.

Élimination

L'élimination du dupilumab se fait par l'intermédiaire de voies parallèles linéaires et non linéaires. À hautes concentrations, l'élimination du dupilumab se fait principalement par le biais d'une voie protéolytique non saturable, alors qu'aux faibles concentrations, l'élimination se fait surtout par liaison non linéaire saturable à la cible, le récepteur IL-4R α .

Après la dernière dose à l'état d'équilibre, le délai médian pour que les concentrations de dupilumab diminuent en-dessous de la limite inférieure de détection, déterminée par l'analyse de PK de population, était de 6-7 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1x/4 semaine, de 9 semaines pour le schéma thérapeutique 200 mg 1x/2 semaines, de 10 à 11 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1x/2 semaines et de 13 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1x/semaine.

Linéarité/non-linéarité

À cause d'une clairance non-linéaire, l'exposition au dupilumab, mesurée par l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, augmente avec la dose d'une façon plus que proportionnelle suite à des injections SC uniques comprises entre 75 et 600 mg.

Populations spéciales

Sexe

Aucune corrélation entre le sexe et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population.

Sujets âgés

Sur les 152 patients atteints de prurigo nodulaire traités par le dupilumab, 37 au total étaient âgés de 65 ans ou plus et 8 patients au total étaient âgés de 75 ans ou plus. L'efficacité et la sécurité dans ces groupes d'âge étaient similaires à celles observées dans la population globale de l'étude.

Race

Aucune corrélation entre la race et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population.

Insuffisance hépatique

Le dupilumab étant un anticorps monoclonal, ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie hépatique. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dupilumab.

Insuffisance rénale

Le dupilumab étant un anticorps monoclonal, ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dupilumab. L'analyse de PK de population n'a pas mis en évidence d'impact cliniquement significatif d'une insuffisance rénale légère ou modérée sur l'exposition systémique au dupilumab. Très peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Poids corporel

Les concentrations résiduelles de dupilumab étaient inférieures chez les sujets dont le poids corporel était élevé, sans que cela n'ait d'effet sur l'efficacité.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du dupilumab chez les patients pédiatriques (< 18 ans) atteints d'un prurigo nodulaire n'a pas été étudiée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée (comprenant notamment la pharmacologie de sécurité) et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel mutagène du dupilumab n'a pas été étudié ; cependant, on ne s'attend pas à ce que des anticorps monoclonaux altèrent l'ADN ou les chromosomes.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec le dupilumab. Une évaluation des informations disponibles concernant l'inhibition des récepteurs IL-4R α et des données de toxicologie chez l'animal avec des anticorps de substitution n'indique pas un risque accru de cancer pour le dupilumab.

Au cours d'une étude sur la reproduction chez le singe, en utilisant un anticorps de substitution spécifique du récepteur IL-4R α du singe, aucune malformation fœtale n'a été observée à des concentrations qui saturaient le récepteur IL-4R α .

Une étude élargie du développement pré- et post-natal a montré que le médicament ne produisait pas d'effet indésirable sur les femelles gravides ou leurs progénitures jusqu'à 6 mois après la mise bas/après la naissance.

Des études sur la fertilité réalisées chez des souris mâles et femelles en utilisant un anticorps de substitution dirigé contre le récepteur IL-4R α n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

chlorhydrate d'arginine

histidine

polysorbate 80 (E433)
acétate de sodium trihydraté
acide acétique glacial (E260)
saccharose
eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Le cas échéant, les seringues préremplies peuvent être conservées à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant 14 jours au maximum. Ne pas conserver à une température dépassant 25 °C. Si les boîtes nécessitent d'être sorties de façon permanente du réfrigérateur, la date de retrait du réfrigérateur doit être complétée sur l'emballage extérieur. Après sa sortie du réfrigérateur, Dupixent doit être utilisé dans les 14 jours suivants ou être jeté.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie.

2 mL de solution dans une seringue préremplie en verre siliconé transparent de type 1 avec ou sans dispositif de protection d'aiguille, munie d'une aiguille fixe de calibre 27 gauge 12,7 mm (½ pouce), sertie en acier inoxydable à parois minces.

Conditionnement : boîte de 2 seringues préremplies

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Après sa sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie de 300 mg doit être laissée à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant 45 min avant l'injection de Dupixent.

La seringue préremplie ne doit pas être exposée à la chaleur ou à la lumière du soleil et ne doit pas être secouée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Après utilisation, placer la seringue préremplie dans un récipient résistant à la perforation et jeter le tout conformément aux exigences des réglementations locales. Ne pas recycler le récipient.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

sanofi-aventis France

82, avenue Raspail

94250 Gentilly

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

[code CIP dédié ou code CIP de l'AMM en vigueur]

- CIP

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en allergologie et en médecine interne.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
--

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque seringue préremplie contient 300 mg de dupilumab dans une solution de 2 mL (150 mg/mL)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorhydrate d'arginine, histidine, polysorbate 80 (E433), acétate de sodium, acide acétique glacial (E260), saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

A usage unique

Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée

Ne pas secouer

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Date de sortie du réfrigérateur : / / .

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Le temps passé hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 14 jours au maximum à des températures inférieures à 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

sanofi-aventis France

82, avenue Raspail

94250 Gentilly

France

Exploitant

sanofi-aventis France

82, avenue Raspail

94250 Gentilly

France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en allergologie et en médecine interne.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Seringue préremplie de 300 mg avec dispositif de protection d'aiguille

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dupixent 300 mg pour injection

dupilumab

Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

300 mg/2 mL

6. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

dupilumab

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Dupixent et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dupixent ?
3. Comment utiliser Dupixent ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Dupixent ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE DUPIXENT ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - Autres préparations dermatologiques, traitements de la dermatite, à l'exclusion des corticostéroïdes, code ATC : D11AH05

Qu'est-ce que Dupixent ?

Dupixent contient une substance active, le dupilumab.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée) qui bloque l'action des protéines appelées interleukines (IL) IL-4 et IL-13.

Dans quel cas Dupixent est utilisé ?

Dupixent est utilisé pour traiter les adultes atteints de prurigo nodulaire modéré à sévère, également appelé prurigo nodulaire chronique. Dupixent peut être utilisé avec des médicaments contre le prurigo nodulaire que vous pouvez appliquer sur la peau ou il peut être utilisé en monothérapie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DUPIXENT ?

N'utilisez jamais Dupixent :

- si vous êtes allergique au dupilumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous pensez être allergique, ou si vous n'êtes pas certain(e), demandez l'avis de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent :

Réactions allergiques

• Rarement, Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment des réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), une réaction anaphylactique et un angioedème. Ces réactions peuvent survenir dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection de Dupixent. Soyez attentif aux éventuels signes d'apparition de ces troubles (c.-à-d. problèmes respiratoires, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue, évanouissement, étourdissements, une sensation d'étourdissement [faible tension artérielle], fièvre, sensation de malaise général, ganglions lymphatiques gonflés, urticaire, démangeaisons, douleurs articulaires, éruption cutanée) pendant que vous prenez Dupixent. Ces signes sont détaillés dans la rubrique 4, « Effets indésirables graves ».

• Si vous remarquez tout signe de réaction allergique, arrêtez de prendre Dupixent et adressez-vous à votre médecin ou sollicitez immédiatement une aide médicale.

Hyperéosinophilies

• Dans de rares cas, les patients prenant un médicament contre l'asthme peuvent développer une inflammation des vaisseaux sanguins ou des poumons due à une augmentation de certains globules blancs dans le sang (éosinophiles).

- La responsabilité de Dupixent dans la survenue de ces effets est incertaine. Ceci se produit généralement, mais pas toujours, chez les personnes initialement traitées par un corticostéroïde et qui ont arrêté ou diminué la prise du corticoïde.
- Informez immédiatement votre médecin si vous développez une association de symptômes tels qu'une affection pseudo-grippale, des fourmillements ou un engourdissement des bras ou des jambes, une aggravation des symptômes pulmonaires, et/ou une éruption cutanée.

Infection parasitaire (parasites intestinaux)

- Dupixent peut affaiblir votre résistance aux infections dues aux parasites. Si vous souffrez déjà d'une infection parasitaire, celle-ci doit être traitée avant le début de votre traitement par Dupixent.
- Consultez votre médecin si vous avez la diarrhée, des gaz, des maux d'estomac, des selles grasses, et souffrez de déshydratation ; ces symptômes peuvent signaler une infection parasitaire.
- Si vous résidez dans une région où ces infections sont fréquentes ou si vous voyagez dans une de ces régions, veuillez consulter votre médecin.

Problèmes oculaires

Consultez votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de problèmes oculaires, y compris douleurs oculaires ou altération de la vision.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas connus chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de prurigo nodulaire.

Autres médicaments et Dupixent

Informez votre médecin ou votre pharmacien

- si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament,
- si vous avez été récemment vacciné ou si vous allez l'être.

Autres médicaments pour l'asthme

N'arrêtez ou ne réduisez pas vos médicaments contre l'asthme, sauf sur indication de votre médecin.

- Ces médicaments (en particulier les corticostéroïdes) doivent être arrêtés progressivement.
- Cela doit être effectué sous la surveillance directe de votre médecin et en fonction de votre réponse à Dupixent.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Les effets de ce médicament sur les femmes enceintes ne sont pas connus ; par conséquent, il est déconseillé d'utiliser Dupixent pendant la grossesse à moins que votre médecin vous le recommande.
- Si vous allaitez ou planifiez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin et vous-même déciderez si vous allaiterez ou utiliserez Dupixent. Vous ne pourrez pas faire les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Dupixent ait une incidence sur votre capacité à conduire des véhicules et utiliser des machines.

Dupixent contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 300 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT UTILISER DUPIXENT ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Comment est administré Dupixent ?

L'administration de Dupixent se fait par injection sous-cutanée (injection sous la peau).

Quelle dose de Dupixent recevrez-vous ?

Votre médecin décidera de la dose de Dupixent dont vous avez besoin.

Pour les patients atteints de prurigo nodulaire, la dose recommandée de Dupixent est :

- Une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg)
- Suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Injection de Dupixent

L'administration de Dupixent se fait par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin ou votre infirmier/ère et vous-même devez décider si vous pouvez vous injecter vous-même Dupixent.

Avant d'injecter Dupixent vous-même, vous devez avoir reçu les instructions adaptées de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Votre injection de Dupixent peut également être réalisée par une personne aidante après qu'elle ait également reçu les instructions adaptées d'un médecin ou un/une infirmier/ère.

Chaque seringue préremplie contient une dose de Dupixent (300 mg). Ne secouez pas la seringue préremplie.

Lisez attentivement les « Instructions d'utilisation » présentes à la fin de la notice avant d'utiliser Dupixent.

Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n'auriez dû ou que la dose a été administrée plus tôt que prévu, consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Dupixent

Si votre prise de la posologie est toutes les deux semaines et que vous manquez une dose de Dupixent :

- administrez l'injection de Dupixent dans les 7 jours à compter de la dose manquée, puis poursuivez avec la posologie originale.
- si la dose manquée n'est pas administrée dans les 7 jours, attendez jusqu'à la prochaine dose programmée pour administrer votre injection de Dupixent.

Si vous arrêtez d'utiliser Dupixent

N'arrêtez pas d'utiliser Dupixent sans en avoir parlé au préalable à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment de rares réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), y compris une réaction anaphylactique ; les signes d'une réaction allergique ou d'une réaction anaphylactique peuvent inclure :

- gênes respiratoires
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angioœdème)
- évanouissement, étourdissements, sensation d'étourdissement (faible tension artérielle)
- fièvre
- sensation de malaise général
- ganglions lymphatiques gonflés
- urticaire
- démangeaisons
- douleurs articulaires
- éruption cutanée

Si vous développez une réaction allergique, arrêtez d'utiliser Dupixent et parlez-en immédiatement à votre médecin.

• Autres effets indésirables

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- réaction au site d'injection (rougeur, gonflement, démangeaisons, douleur)
- rougeur et démangeaisons de l'œil
- infection de l'œil
- boutons de fièvre (sur les lèvres et la peau)
- douleurs articulaires (arthralgies)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angioœdème)
- démangeaisons, rougeur et gonflement de la paupière
- inflammation de la surface de l'œil, parfois associée à une vision floue (kératite)
- éruption cutanée ou rougeur au niveau du visage
- sécheresse de l'œil

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- ulcères sur la couche externe transparente de l'œil (cornée), parfois associés à une vision floue (kératite ulcéraire) Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER DUPIXENT ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Le cas échéant, les seringues préremplies peuvent être conservées à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant 14 jours au maximum. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Si vous devez retirer la boîte du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez Dupixent dans les 14 jours.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble, présente une modification de la coloration ou des particules en suspension.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Dupixent

- La substance active est le dupilumab.
- Chaque seringue préremplie contient 300 mg de dupilumab dans une solution injectable (injection) de 2 ml.
- Les autres composants sont le chlorhydrate d'arginine, l'histidine, le polysorbate 80 (E433), l'acétate de sodium, l'acide acétique glacial (E260), le saccharose, l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Dupixent et contenu de l'emballage extérieur

Dupixent est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, présentée dans une seringue préremplie en verre dotée ou non d'un dispositif de protection d'aiguille.

Dupixent est disponible sous forme de seringues préremplies de 300 mg dans une boîte contenant 2 seringues préremplies.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

sanofi-aventis France

82, avenue Raspail

94250 Gentilly

France

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

sanofi-aventis France

82, avenue Raspail

94250 Gentilly

France

Fabricant

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,

76580 LE TRAIT,

FRANCE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

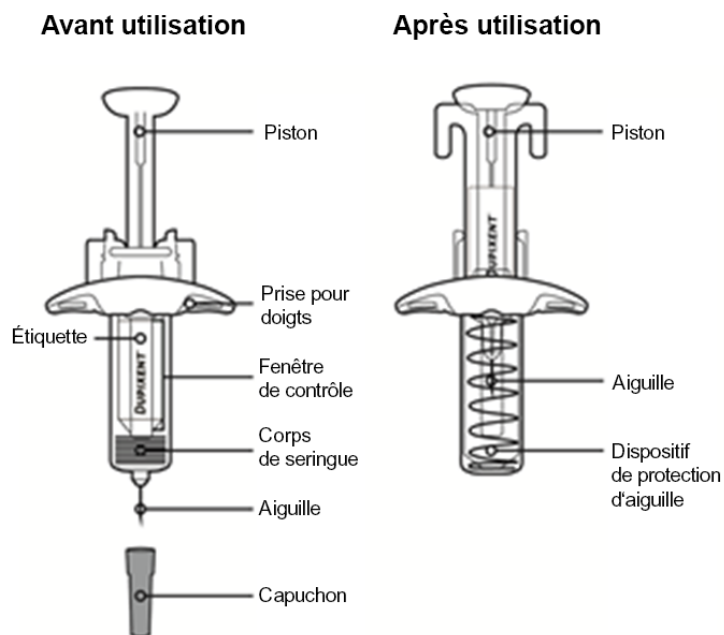
{MM/AAAA}

Dupixent 300 mg, solution pour injection en seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille

dupilumab

Instructions d'utilisation

Les éléments de la seringue préremplie Dupixent avec dispositif de protection d'aiguille sont présentés sur ce schéma.



Informations importantes

Ce dispositif est une seringue préremplie à usage unique. Il contient 300 mg de Dupixent à administrer par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Vous ne devez pas vous auto-injecter Dupixent ou l'injecter vous-même à une autre personne sans avoir été formé(e) préalablement par un professionnel de santé. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par ou sous la surveillance d'un adulte. Chez les enfants de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par une personne aidante.

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue.
- Demandez à votre professionnel de santé avec quelle fréquence vous devrez effectuer l'injection du médicament.
- Demandez à votre professionnel de santé de vous montrer la bonne façon d'utiliser la seringue avant de procéder à votre première auto-administration.
- Changez de site d'injection à chaque injection.
- **N'utilisez pas** la seringue si elle est tombée sur une surface dure ou si elle a été endommagée.
- **N'utilisez pas** la seringue si le capuchon est manquant ou s'il n'est pas solidement fixé.
- **Ne touchez pas** le piston tant que vous n'êtes pas prêt(e) pour l'injection.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **N'éliminez pas** les bulles d'air éventuellement présentes dans la seringue.
- Afin de mieux prévenir les piqûres d'aiguille accidentelles, chaque seringue préremplie est dotée d'un dispositif de protection d'aiguille automatiquement activé pour recouvrir l'aiguille une fois l'injection effectuée.
- **Ne tirez jamais** le piston vers vous.

- **Ne réutilisez pas** la seringue.

Comment conserver Dupixent

- Tenez les seringues hors de portée des enfants.
- Laissez les seringues inutilisées dans leur emballage d'origine et conservez-les au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- **Ne conservez pas** Dupixent à température ambiante (< 25 °C) pendant plus de 14 jours. Si vous devez retirer le carton du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez Dupixent dans les 14 jours.
- **Ne secouez jamais** la seringue.
- **Ne chauffez pas** la seringue.
- **Ne congelez pas** la seringue.
- **N'exposez pas** la seringue à la lumière du soleil.

Étape 1 : Retirer

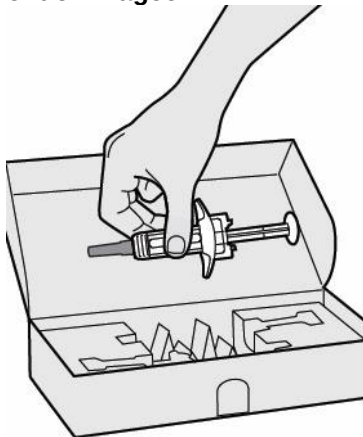
Sortez la seringue de l'emballage en tenant le milieu du corps de la seringue.



Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.



N'utilisez pas la seringue si elle est tombée sur une surface dure ou si elle a été endommagée.



Étape 2 : Préparer

Assurez-vous d'avoir :

- la seringue préremplie Dupixent
- une lingette imbibée d'alcool*
- une boule de coton ou une compresse*
- un récipient résistant à la perforation* (voir étape 12)

**éléments non inclus dans l'emballage*

Regardez l'étiquetage :

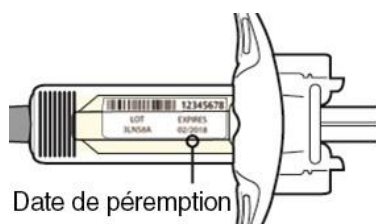
- Vérifiez la date de péremption.
- Vérifiez que vous avez le produit correct et la dose correcte.



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



Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.



Étape 3 : Inspecter

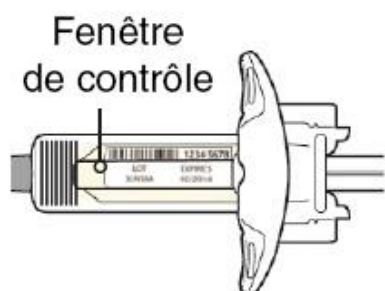
Regardez le médicament par la fenêtre de contrôle de la seringue :

Vérifiez que le liquide est limpide et incolore à jaune pâle.

Remarque : Il se peut qu'il y ait des bulles d'air, ceci est normal.



N'utilisez pas la seringue si le liquide présente une modification de la coloration, des particules ou des débris en suspension ou s'il est trouble.



Étape 4 : Attendre 45 minutes

Posez la seringue sur une surface plane pendant au moins 45 minutes et laissez-la atteindre la température ambiante naturellement.



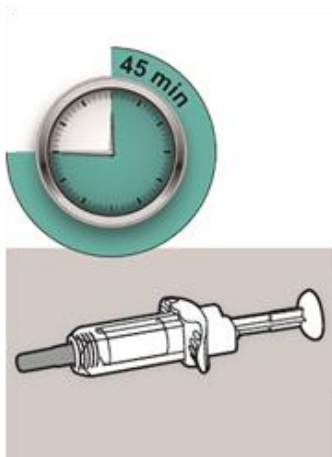
Ne réchauffez pas la seringue au four à micro-ondes, dans l'eau chaude ou à la lumière du soleil.



N'exposez pas la seringue à la lumière du soleil.



Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.



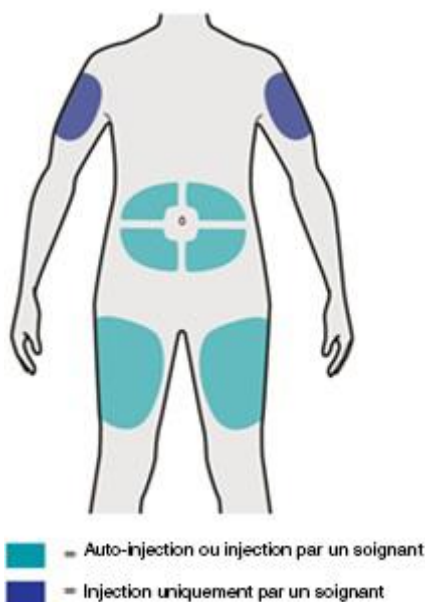
Étape 5 : Choisir

Choisissez le site d'injection.

- Vous pouvez effectuer l'injection dans votre cuisse ou votre ventre, excepté les 5 cm autour du nombril.
- Si une autre personne effectue l'injection, elle peut aussi la faire dans la partie supérieure de votre bras.
- Changez de site d'injection à chaque injection.



Ne faites pas l'injection dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.



Étape 6 : Nettoyer

Lavez-vous les mains.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé.

Laissez sécher la peau avant d'injecter.



Ne touchez plus le site d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.



Étape 7 : Retirer

Tenez la seringue par le milieu, l'aiguille étant pointée à l'opposé de votre corps et retirez le capuchon.

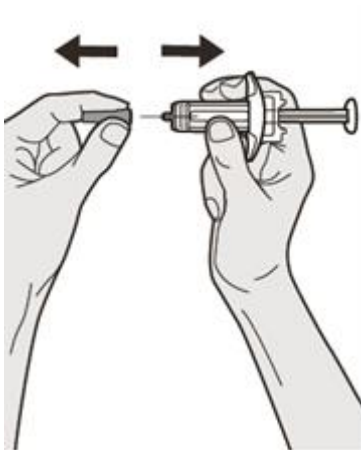


Ne remettez pas le capuchon.



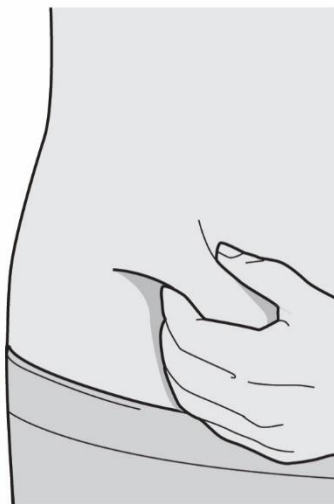
Ne touchez pas l'aiguille.

Injectez le médicament immédiatement après avoir retiré le capuchon.



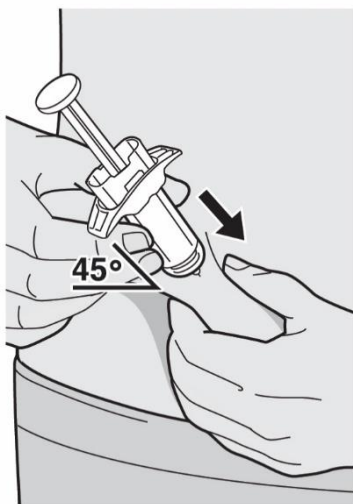
Étape 8 : Pincer

Pincez un pli de peau au site d'injection, comme illustré sur l'image.



Étape 9 : Insérer

Insérez l'aiguille complètement dans le pli de peau sur un angle d'environ 45°.



Étape 10 : Appuyer

Relâchez le pli.

Appuyez doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.

Remarque : Vous sentirez une certaine résistance. C'est normal.



Étape 11 : Libérer et retirer

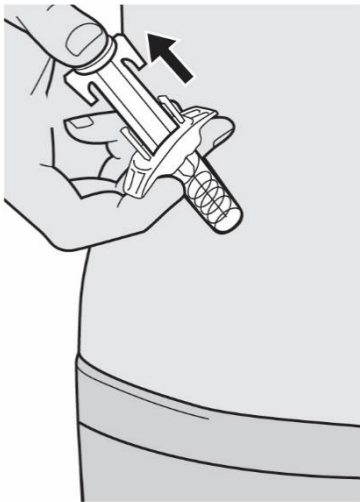
Soulevez votre pouce pour libérer le piston jusqu'à la rétraction de l'aiguille dans le dispositif de protection d'aiguille, puis retirez la seringue du site d'injection. Appliquez doucement une boule de coton ou une compresse sur le site d'injection si vous voyez un saignement.



Ne remettez pas le capuchon.



Ne frottez pas la peau après l'injection.



Étape 12 : Jeter

Jetez la seringue et le capuchon dans un récipient résistant à la perforation.



Ne remettez pas le capuchon.

Tenez toujours le récipient hors de portée des enfants.

