

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

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 dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

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).

Posologie

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans est détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 5 kg à moins de 15 kg	200 mg (une injection de 200 mg)	200 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales.

L'interruption du traitement devra être envisagée chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci devra être administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris.

Populations spéciales

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).

Patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants avec un poids corporel < 5 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

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

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.

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 et la polypose naso-sinusienne, ainsi que des études cliniques réalisées chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique sévère.

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. Au cours du développement clinique dans la polypose naso-sinusienne, des cas de vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ont été rapportés avec le dupilumab et avec le placebo chez des patients adultes présentant un asthme sévère. 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. Les patients traités pour un asthme peuvent présenter une hyperéosinophilie systémique grave avec parfois les symptômes cliniques d'une pneumopathie à éosinophiles ou d'une vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite; ces affections étant souvent traitées par une corticothérapie systémique. Ces cas, en général, mais pas toujours, peuvent être liés à la réduction de la corticothérapie orale.

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 dermatite atopique présentant un asthme associé

Les patients traités par le dupilumab pour une dermatite atopique 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 et la polypose naso-sinusienne, ainsi que des études cliniques réalisées chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique sévère.

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 ulcéraire ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le dupilumab a été étudié dans 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polypose naso-sinusienne. Les études pivots contrôlées incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée.

Le Tableau 2 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 2 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Conjonctivite* Herpès buccal*
Affections hématologiques et du	Fréquent	Hyperéosinophilie

<i>système lymphatique</i>		
<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 ulcéralive*†#
<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 ulcéralive 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, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polyposse 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 le programme de développement de la polyposse naso-sinusienne (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. 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).

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 et SINUS-52) (voir rubrique 4.4).

Une hyperéosinophilie apparue sous traitement ($\geq 5\,000$ cellules/ μl) a été rapportée chez $8,4\%$ des patients traités par dupilumab et 0% des patients traités par placebo dans l'étude AD-1539, avec un taux sanguin médian d'éosinophiles ayant diminué jusqu'à être inférieur à sa valeur à l'inclusion à la fin de l'étude.

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.

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 pédiatriques (âgés de 6 mois à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab $200\text{ mg } 1\text{x}/2$ semaines, $200\text{ mg } 1\text{x}/4$ 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 $200\text{ mg } 1\text{x}/2$ 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, jusqu'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).

Population pédiatrique

Dermatite atopique

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

La tolérance du dupilumab avec une administration concomitante de CST a été évaluée dans une étude réalisée chez 161 patients âgés de 6 mois à 5 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère qui comprenait un sous-groupe de 124 patients atteints de dermatite atopique sévère (AD-1539). Le profil de tolérance du dupilumab avec une administration concomitante de CST chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes et des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique.

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 déceler 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-4R α / γ c), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4R α /IL-13R α).

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

Au cours des essais cliniques conduits dans la dermatite atopique, le traitement par le dupilumab a été associé à des diminutions des concentrations de biomarqueurs immunologiques de type 2 comparativement à l'inclusion dans l'étude, tels que la chimiokine thymique et régulée par activation (TARC/CCL17), les IgE sériques totales et les IgE sériques spécifiques d'un allergène. Une diminution du taux de lactate déshydrogénase (LDH), un biomarqueur associé à l'activité et à la gravité de la DA, a été observée avec le traitement par dupilumab chez les adultes et les adolescents atteints de dermatite atopique.

Efficacité et sécurité clinique

Population pédiatrique (enfants âgés de 6 mois à 5 ans)

L'efficacité et la sécurité du dupilumab chez les patients pédiatriques avec une administration concomitante de CST ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (AD-1539) chez 162 patients âgés de 6 mois à 5 ans atteints de DA modérée à sévère (population en intention de traiter) définie par un score IGA ≥ 3 (échelle de 0 à 4), un score EASI ≥ 16 (échelle de 0 à 72), et une atteinte minimale de la surface corporelle (BSA) ≥ 10 . Sur les 162 patients, 125 présentaient une DA sévère définie par un score IGA de 4. Les patients éligibles inclus dans cette étude présentaient auparavant une réponse insuffisante aux traitements topiques. L'inclusion a été stratifiée selon le poids corporel à l'inclusion (≥ 5 kg à < 15 kg et ≥ 15 kg à < 30 kg).

Les patients du groupe dupilumab 1x/4 semaines + CST avec un poids à l'inclusion ≥ 5 kg à < 15 kg ont reçu une dose initiale de 200 mg le jour 1, suivie de 200vmg (1x/4 semaines) de la semaine 4 à la

semaine 12. Les patients avec un poids à l'inclusion ≥ 15 kg et < 30 kg ont reçu une dose initiale de 300 mg le jour 1, suivie de 300 mg (1x/4 semaines) de la semaine 4 à la semaine 12. Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours à la discrétion de l'investigateur. Les patients ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs.

Dans l'étude AD-1539, l'âge moyen était de 3,8 ans, le poids médian était de 16,5 kg, 38,9 % des patients étaient de sexe féminin, 68,5 % étaient de race blanche, 18,5 % étaient de race noire et 6,2 % étaient asiatiques. À l'inclusion, l'atteinte moyenne de la BSA était de 58,4 %, et 15,5 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs non-stéroïdiens systémiques. Le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 34,1, la moyenne hebdomadaire du score de prurit maximal quotidien à l'inclusion était de 7,6 sur une échelle de 0 à 10. Globalement, 81,4 % des patients présentaient au moins une comorbidité allergique ; 68,3 % présentaient des allergies alimentaires, 52,8 % présentaient d'autres allergies, 44,1 % présentaient une rhinite allergique et 25,5 % de l'asthme. Ces caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude étaient similaires au sein des populations présentant une DA modérée à sévère et une DA sévère.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients avec un score IGA égal à 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») à la semaine 16. Les autres critères d'évaluation incluaient la proportion de patients avec un EASI-75 ou EASI-90 (amélioration du score EASI d'au moins 75 % et 90 % respectivement par rapport à l'inclusion dans l'étude) et la réduction du prurit mesuré par le score NRS de prurit (amélioration de ≥ 4 points). Les autres critères secondaires d'évaluation incluaient la variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 16 des scores POEM, CDLQI et de l'indice de qualité de vie en dermatologie chez les nourrissons (IDQOL) et des scores NRS des douleurs cutanées et de la qualité du sommeil.

Réponse clinique

Les résultats de l'efficacité dans l'étude AD-1539 à la semaine 16 sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Résultats de l'efficacité du dupilumab avec une administration concomitante de CST dans l'étude AD-1539 à la semaine 16 (FAS) ^a

	Dupilumab 200 mg (5 kg à < 15 kg) ou 300 mg (15 kg à < 30 kg) 1x/4 semaines ^d + CST (population en ITT) (N = 83) ^a	Placebo + CST (population en ITT) (N = 79)	Dupilumab 200 mg (5 kg à < 15 kg) ou 300 mg (15 kg à < 30 kg) 1x/4 semaines ^d + CST (population présentant une DA sévère) (N = 63)	Placebo + CST (population présentant une DA sévère) (N = 62)
IGA 0 ou 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % de répondeurs ^c	68,7 % ^e	20,2 %	60,3 % ^g	19,2 %
EASI-75, % de répondeurs ^c	53,0 % ^e	10,7 %	46,0 % ^g	7,2 %
EASI-90, % de répondeurs ^c	25,3 % ^e	2,8 %	15,9 % ^h	0 %
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
SCORAD, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-54,7 % ^e (3,39)	-16,2 % (3,54)	-44,6 % ^g (3,40)	-11,1 % (3,47)
Score NRS de prurit, variation moyenne en % de LS par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Score NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points) ^c	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %

BSA, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-35,0 ^e (2,82)	-10,7 (2,93)	-29,4 ^g (2,94)	-7,6 (2,98)
Score NRS de la qualité du sommeil du patient, variation moyenne de MC par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Score NRS des douleurs cutanées du patient, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^a La population FAS (Full Analysis Set) inclut tous les patients randomisés.

^b Un répondeur est défini comme un patient avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi »).

^c Les patients ayant reçu un traitement de secours (respectivement 62 % dans le bras placebo et 19 % dans le bras dupilumab) ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

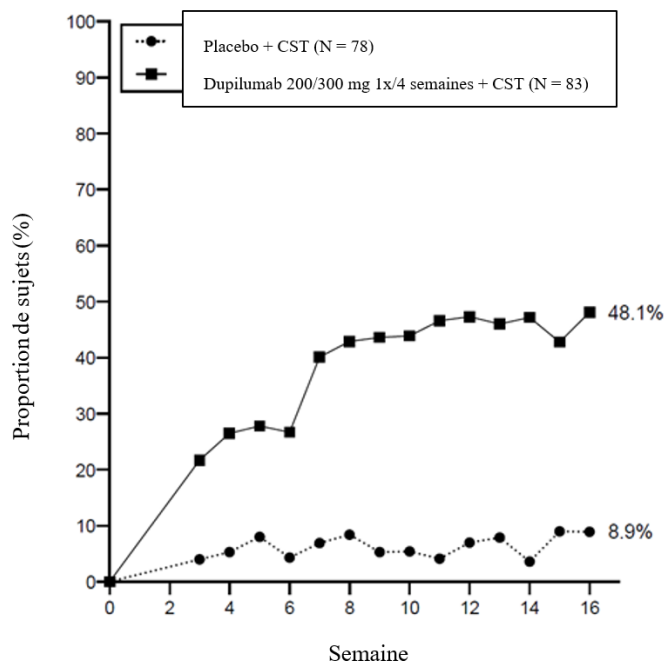
^d Au jour 1, les patients ont reçu 200 mg (5 kg à <15 kg) ou 300 mg (15 kg à < 30 kg) de dupilumab.

^e valeur p < 0,0001, ^f valeur p nominale < 0,05, ^g valeur p nominale < 0,0001, ^h valeur p nominale < 0,005, ⁱ valeur p nominale < 0,001.

*Résultat rapporté par l'aidant

Une plus grande proportion de patients randomisés dans le groupe dupilumab + CST avaient présenté une amélioration rapide du score NRS de prurit en comparaison au placebo + CST (définie par une amélioration ≥ 4 points dès la semaine 3, valeur p nominale < 0,005). La proportion de patients présentant une amélioration du score NRS de prurit à continuer à augmenter au cours de la période de traitement (voir Figure 1).

Figure 1 : Proportion de patients pédiatriques âgés de 6 mois à 5 ans présentant une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit dans l'étude AD-1539^a à la semaine 16 (FAS)^b



Dans cette étude, le dupilumab a amélioré de façon significative la qualité de vie mesurée par les scores CDLQI (chez 85 patients âgés de 4 à 5 ans) et IDQOL (chez 77 patients âgés de 6 mois à 3 ans). Dans la population en intention de traiter (ITT), une variation moyenne (MC) des scores CDLQI et IDQOL à la semaine 16 par rapport à l'inclusion dans l'étude plus importante a été observée dans le groupe dupilumab + CST (-10,0 et -10,9) par rapport au groupe placebo + CST (-2,5 et -2,0),

respectivement ($p < 0,0001$). Des améliorations comparables des scores CDLQI et IDQOL ont été observées au sein de la population présentant une DA sévère.

L'efficacité et la sécurité à long terme de dupilumab + CST chez les patients pédiatriques atteints de dermatite atopique modéré à sévère qui avaient participé à des essais cliniques antérieurs portant sur l'association dupilumab + CST ont été évaluées dans une étude d'extension en ouvert (AD-1434). Les données d'efficacité issues de cette étude suggèrent que le bénéfice clinique obtenu à la semaine 16 a été maintenu jusqu'à la semaine 52. Le profil de tolérance de dupilumab chez les patients suivis pendant 52 semaines correspondait au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans l'étude AD-1539.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du dupilumab ont été évaluées chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints de dermatite atopique. L'administration du dupilumab au sein de cette population a été étayée par l'étude AD-1526 réalisée chez 251 patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère, par l'étude AD-1652 réalisée chez 367 patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère et par l'étude AD-1539 réalisée chez 162 enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (dont 125 patients étaient atteints d'une forme sévère de DA). L'administration à long terme est étayée par l'étude AD-1434 menée auprès de 823 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 17 ans (275 adolescents, 368 enfants âgés de 6 à 11 ans et 180 enfants âgés de 6 mois à 5 ans). La sécurité et l'efficacité étaient généralement comparables chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, les enfants âgés de 6 à 11 ans, les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) et les adultes atteints de dermatite atopique (voir rubrique 4.8). La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de < 6 mois atteints de dermatite atopique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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 varie 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 $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/mL}$ à $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/mL}$ pour une dose de 300 mg et de $29,2 \pm 18,7$ à $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/mL}$ 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 de dupilumab 300 mg 1x/semaine, 300 mg 1x/2 semaines, 200 mg 1x/2 semaines, 300 mg 1x/4 semaines ou 200 mg 1x/4 semaines, les délais médians pour observer une diminution en-dessous de la limite inférieure de détection, déterminée par l'analyse de PK de population, variaient de 9 à 13 semaines chez les adultes et les adolescents et étaient approximativement 1,5 à 2,5 fois plus longs chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans et les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans, respectivement.

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.

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

Chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 5 ans, la clairance du dupilumab augmente avec l'âge mais est prise en compte dans le schéma posologique recommandé.

La pharmacocinétique du dupilumab n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (âgés < 6 mois) ou chez les patients de poids corporel < 5 kg atteints de dermatite atopique.

Pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique et recevant 300 mg (≥ 15 kg à < 30 kg) ou 200 mg (≥ 5 kg à < 15 kg) une fois toutes les 4 semaines (1x/4 semaines), la moyenne $\pm$ ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre était de $110 \pm 42,8$ μ g/mL et de $109 \pm 50,8$ μ g/mL, respectivement.

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

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 1 seringue préremplie

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

La seringue préremplie ou le stylo prérempli ne doit pas être exposé 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 ou le stylo prérempli 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

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

- 34009 301 166 1 6 : Seringue préremplie (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 1 seringue préremplie
- 34009 301 166 2 3 : Seringue préremplie (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 2 seringues préremplies
- 34009 550 427 5 4 : Seringue préremplie (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 3 (3 x 1) seringues préremplies (conditionnement multiple)
- 34009 550 427 6 1 : Seringue préremplie (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 6 (3 x 2) seringues préremplies (conditionnement multiple)
- 34009 301 166 3 0 : Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 1 seringue préremplie
- 34009 301 166 4 7 : Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 2 seringues préremplies
- 34009 550 427 8 5 : Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 3 (3 x 1) seringues préremplies (conditionnement multiple)
- 34009 550 427 9 2 : Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 6 (3 x 2) seringues préremplies (conditionnement multiple)

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en allergologie.

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

1 seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À 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

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en allergologie.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 300 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

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 PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette

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

Dénomination du médicament

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)-4 et IL-13. Celles-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des signes et des symptômes de la dermatite atopique.

Dans quel cas Dupixent est utilisé

Dupixent est utilisé chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans pour le traitement de la dermatite atopique sévère, aussi appelée eczéma atopique. Dupixent peut être utilisé seul ou en association avec des médicaments contre l'eczéma que l'on applique sur la peau.

Comment agit Dupixent

L'utilisation de Dupixent pour la dermatite atopique (eczéma atopique) peut améliorer l'état de votre peau et limiter les démangeaisons. Dupixent a également montré qu'il améliore les symptômes de douleurs, d'anxiété et de dépression associés à la dermatite atopique. De plus, Dupixent aide à l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie globale.

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 :

Dupixent n'est pas un médicament de secours et ne doit pas être utilisé pour traiter une crise d'asthme soudaine.

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.

Asthme

Si vous êtes asthmatique et que vous prenez des médicaments contre l'asthme, ne vous arrêtez pas ou ne modifiez pas ce traitement sans en parler au préalable avec votre médecin. Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement par Dupixent ou si votre asthme n'est pas maîtrisé ou s'aggrave pendant le traitement avec ce médicament.

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 encore connus chez les enfants présentant une dermatite atopique âgés de moins de 6 mois.

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.

La dose recommandée de Dupixent pour les enfants de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 5 kg à moins de 15 kg	200 mg (une injection de 200 mg)	200 mg toutes les 4 semaines
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg toutes les 4 semaines

Injection de Dupixent

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

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 vous avez oublié l'injection d'une dose de Dupixent, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

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 (angioedème)
- 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 (angioedème)
- 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 ulcéreuse)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à 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 seringue préremplie de 300 mg dans une boîte contenant 1 seringue préremplie.

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 :

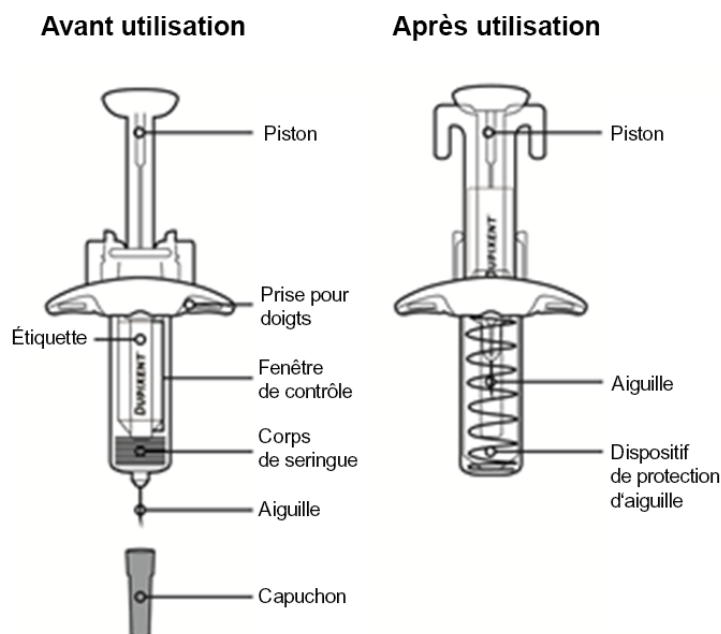
{mois AAAA}

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).

Chez les enfants, Dupixent doit être administré par un soignant.

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue.
- 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

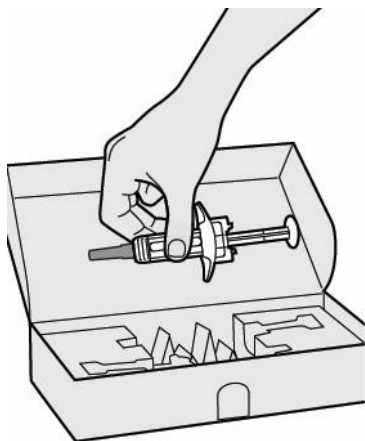
Sortez la seringue de l'emballage en tenant le milieu du corps de la seringue.



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 :

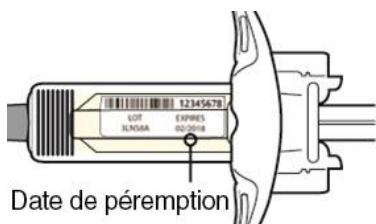
- Vérifiez la date de péremption.
- Vérifiez que vous avez le produit correct et la dose correcte.



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

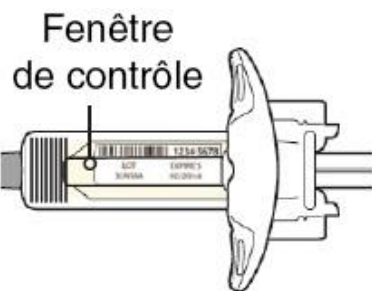
Regardez le médicament par la fenêtre de contrôle de la seringue :

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.



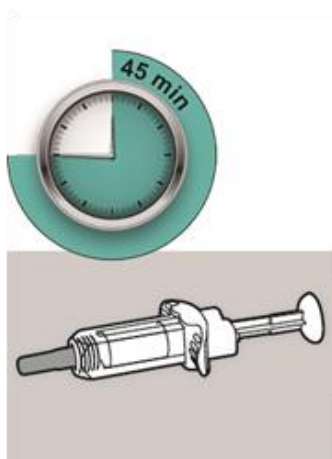
Étape 4 : Attendre 45 minutes

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.**

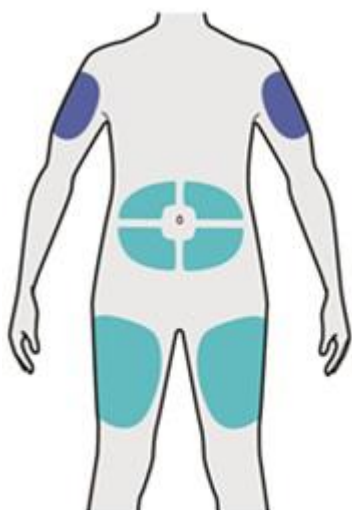


Étape 5 : Choisir

Choisissez le site d'injection.

- L'injection peut être faite dans la partie supérieure du bras, dans la cuisse ou dans le ventre, excepté les 5 cm autour du nombril.
- 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.**



-  = Auto-injection ou injection par un soignant
-  = Injection uniquement par un soignant

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.

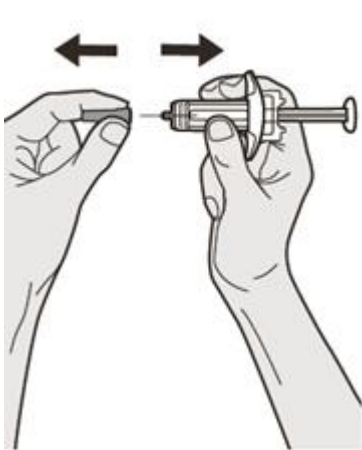


Ne remettez pas le capuchon.



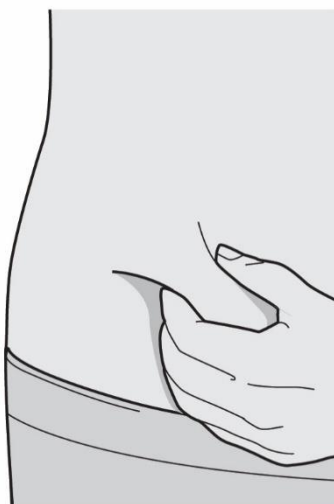
Ne touchez pas l'aiguille.

Injectez le médicament immédiatement après avoir retiré le capuchon.



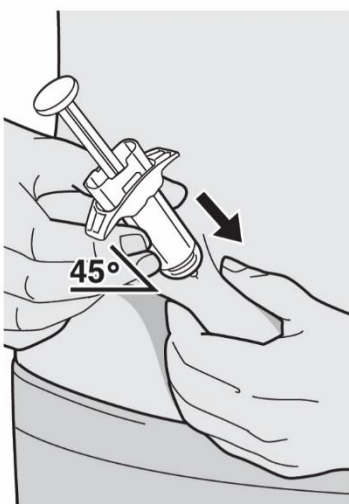
Étape 8 : Pincer

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.

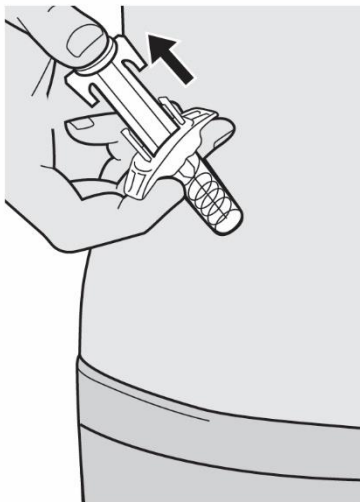
Appliquez doucement une boule de coton ou une compresse sur le site d'injection si vous voyez un saignement.



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.

