

DUPIXENT
dupilumabe**APRESENTAÇÕES**

Seringa preenchida de uso único com 2mL contendo 300mg de dupilumabe embalagem com 2.

Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2mL contendo 300mg de dupilumabe: embalagem com 2.

USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO.**COMPOSIÇÃO****DUPIXENT 300mg**

Cada seringa preenchida contém 300mg de dupilumabe (150mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de arginina, acetato de sódio, sacarose, polisorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados.

DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem tratamento tópico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de dupilumabe em monoterapia e concomitante com o uso de corticosteroides tópicos (CST) foram avaliadas em três estudos pivotais randomizados, duplo-cego, placebo-controlados (SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS) em 2119 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação da Avaliação Geral do Investigador (IGA) ≥ 3 , Índice de Gravidade do Eczema por Área (EASI) ≥ 16 , e uma área de superfície corporal (BSA) mínima envolvida $\geq 10\%$. Os pacientes elegíveis incluídos nos três estudos apresentaram resposta prévia inadequada à medicação tópica.

Em todos os três estudos os pacientes receberam 1) uma dose inicial de 600 mg de dupilumabe (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguidos de 300 mg a cada 2 semanas; 2) uma dose inicial de 600 mg de dupilumabe no dia 1, seguido de 300 mg a cada semana) ou 3) placebo correspondente. Dupilumabe foi administrado por injeção subcutânea (SC) em todos os estudos. Quando necessário controle de sintomas intoleráveis permitiu-se aos pacientes receberem tratamento de resgate a critério do investigador. Os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados como não respondedores.

- SOLO 1 incluiu 671 pacientes (224 em placebo, 224 com dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas e 223 com dupilumabe em 300 mg a cada semana e um período de tratamento de 16 semanas.
- SOLO 2 incluiu 708 pacientes (236 em placebo, 233 com dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas e 239 com dupilumabe 300 mg a cada semana) e um período de tratamento de 16 semanas.
- CHRONOS incluiu 740 pacientes (315 em placebo + CST, 106 com dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas + CST, e 319 com dupilumabe 300 mg a cada semana + CST e um período de tratamento de 52 semanas. Os pacientes receberam dupilumabe ou placebo com o uso concomitante de CST iniciando no começo do estudo utilizando um regime posológico padrão. Os pacientes também foram permitidos a usar inibidores de calcineurina tópicos (TCI).

Objetivos

Em todos os 3 estudos pivotais, os objetivos foram a proporção de pacientes com IGA 0 ou 1 ('claro' ou quase 'claro') com uma redução de ≥ 2 pontos em uma escala IGA de 0 – 4, e a proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% no EASI (EASI-75) do início do estudo até a semana 16. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de

pacientes com melhora de pelo menos 50% ou 90% no EASI (EASI-50 ou EASI-90, respectivamente), redução na coceira conforme medição pelo pico de prurido na Escala de Classificação Numérica (NRS), e porcentagem de mudança no escore de gravidade da dermatite Atópica (SCORAD) do início do estudo até a semana 16. Objetivos secundários adicionais incluíram alteração média do início do estudo até a semana 16 das pontuações Medida de Eczema Orientada pelo Paciente (POEM), Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), e Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS). No CHRONOS, a eficácia foi também avaliada na semana 52.

IGA reflete a avaliação geral do médico (média total do corpo) de lesões de pele de dermatite atópica (DA). EASI é uma pontuação composta (variando de 0-72) baseada na extensão e gravidade das lesões avaliadas sistematicamente para eritema, edema/produção de pápulas/endurecimento, escoriação, e liquenificação para cada região anatômica. A Escala de Classificação Numérica (NRS) de prurido é uma medida reportada pelo paciente que avalia a intensidade máxima da coceira nas 24 horas anteriores usando uma escala de pontuação 0-10 pontos (0 = sem coceira; 10 = pior coceira imaginável). O SCORAD é utilizado para avaliar a extensão e gravidade dos sinais de DA e inclui duas escalas visuais análogas para os sintomas (coceira e sono). O POEM avalia a frequência de sintomas de DA (incluindo coceira) e o impacto da DA no sono (escala variando de 0-28). A DLQI avalia a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes dermatológicos (escala variando de 0-30). A HADS mede sintomas de ansiedade e depressão (pontuação total variando de 0-42).

Características iniciais

Nos estudos de monoterapias (SOLO 1 e SOLO 2), em todos os grupos de tratamento, 51,6% dos pacientes apresentavam pontuação 3 de IGA inicial (DA moderada), 48,3% dos pacientes tinham um IGA inicial de 4 (DA grave) e 32,4% dos pacientes haviam recebido imunossupressores sistêmicos anteriormente. A pontuação média inicial EASI foi 33,0, a média semanal inicial do prurido na NRS foi 7,4, a média inicial da pontuação SCORAD foi 67,8, a pontuação POEM média inicial foi 20,5, a média inicial DLQI foi 15,0, e a pontuação média inicial HADS total era 13,3.

Nos estudos com CST concomitante (CHRONOS), em todos os grupos de tratamento, 53,1% dos pacientes apresentavam pontuação 3 de IGA inicial, 46,9% dos pacientes tinham um IGA inicial de 4 e 33,6% dos pacientes haviam recebido imunossupressores sistêmicos anteriormente. A pontuação média inicial EASI foi 32,5, a média semanal inicial na NRS de prurido foi 7,3, a média inicial da pontuação SCORAD era 66,4, a pontuação POEM média inicial era 20,1, a média inicial DLQI era 14,5, e a pontuação média inicial HADS total era 12,7.

Resposta clínica

Estudos monoterápicos de 16-semanas (SOLO 1 e SOLO 2)

No SOLO 1 e SOLO 2, do início até a semana 16, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para receber dupilumabe atingiu uma resposta IGA 0 ou 1, EASI-75, e/ou uma melhora de ≥ 4 pontos na NRS de prurido comparado ao placebo (ver Tabela 1).

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para receber dupilumabe atingiu uma rápida melhora do prurido na NRS comparada com o placebo (definido como melhora de ≥ 4 pontos na semana 2; $p < 0.01$) e a proporção de pacientes respondendo na NRS de prurido continuou a aumentar durante o período de tratamento (ver Figura 2). A melhora na NRS de prurido ocorreu em conjunto com a melhora dos sinais objetivos da dermatite atópica.

As Figura 1 e 3 demonstram a proporção de pacientes que atingiram uma resposta IGA 0 ou 1 e EASI-75, respectivamente, até a semana 16.

A Figura 2 demonstra a proporção de pacientes que atingiu uma melhora > 4 pontos na NRS de prurido até a Semana 16.

A Resposta EASI-90 na semana 16 foi atingida em 7,6% dos pacientes no grupo placebo, 35,7% no grupo recebendo 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas e 33,2% no grupo recebendo 300 mg dupilumabe a cada semana respectivamente no estudo SOLO 1 e 7,2%, 30%, e 30,5% dos pacientes, respectivamente, no estudo SOLO 2.

A Resposta EASI-50 na semana 16 foi atingida por 24,6% dos pacientes no grupo placebo, 68,8% no grupo recebendo 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas e 61,0% no grupo recebendo 300 mg de dupilumabe a cada semana respectivamente, no estudo SOLO 1 e 22%, 65,2%, e 61,1% dos pacientes, respectivamente, no estudo SOLO 2.

Tabela 1. Resultados de Eficácia da Monoterapia de DUPIXENT na Semana 16 (FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana
Pacientes randomizados	224	224	223	236	233	239
IGA 0 ou 1 ^b , % respondedores ^c	10,3 %	37,9 % ^e	37,2 % ^e	8,5 %	36,1 % ^e	36,4 % ^e
EASI-50, % respondedores ^c	24,6 %	68,8 % ^e	61,0 % ^e	22,0 %	65,2 % ^e	61,1 % ^e
EASI-75, % respondedores ^c	14,7 %	51,3 % ^e	52,5 % ^e	11,9 %	44,2 % ^e	48,1 % ^e
EASI-90, % respondedores ^c	7,6 %	35,7 % ^e	33,2 % ^e	7,2 %	30,0 % ^e	30,5 % ^e
EASI, LS médio da % de alteração a partir do início (+/-SE)	-37,6 % (3,28)	-72,3 % ^e (2,63)	-72,0 % ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % ^e (2,52)	-69,1 % ^e (2,49)
SCORAD, LS médio da % de alteração a partir do início (+/-SE)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % ^e (2,11)	-57,0 % ^e (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % ^e (2,02)	53,5 % ^e (2,03)
Prurido NRS, LS médio da % de alteração a partir do início (+/-SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^e (2,50)	-48,9 % ^e (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^e (2,28)	-48,3 % ^e (2,35)
Número de pacientes com valor de NRS de prurido inicial ≥ 4	212	213	201	221	225	228
NRS prurido (≥ 4 - ponto de melhora o), % respondedores ^{c, d}	12,3 %	40,8 % ^e	40,3 % ^e	9,5%	36,0 % ^e	39,0 % ^e

LS = quadrado mínimo; SE= erro padrão

^a Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

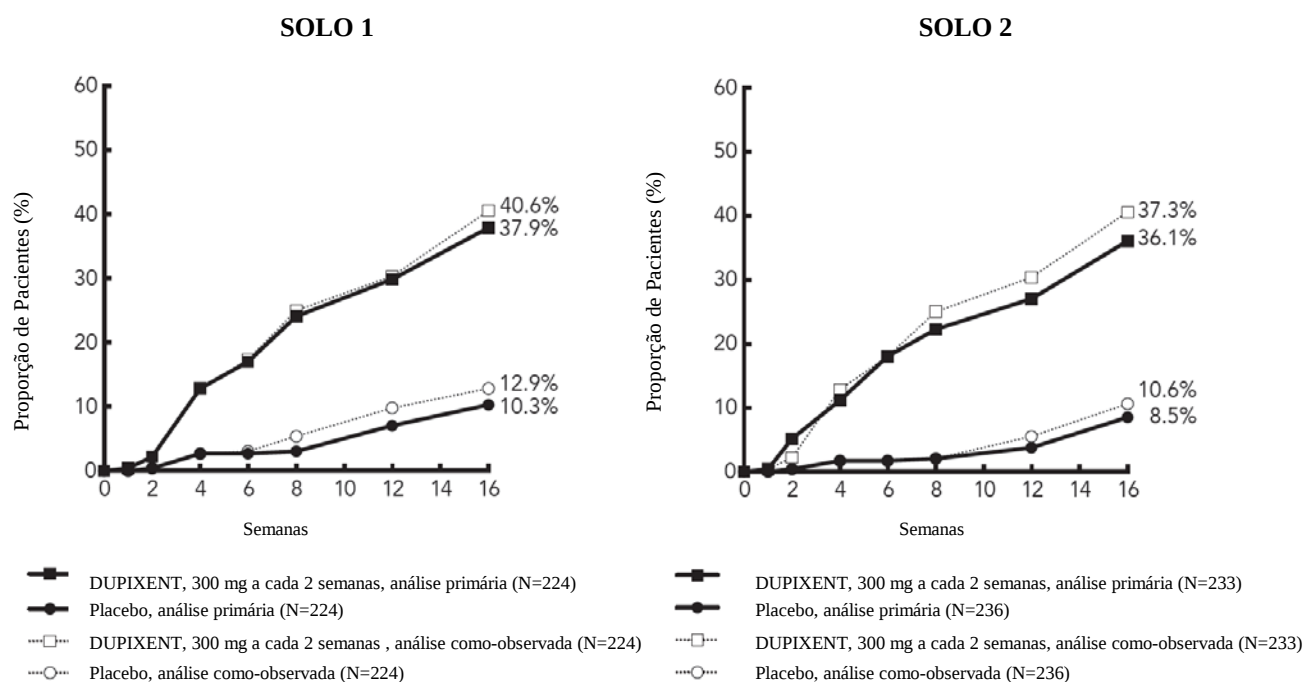
^b Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“claro” ou “quase claro”) com uma redução ≥ 2 pontos sobre a escala 0-4 IGA.

^c Pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

^d uma proporção significativamente maior de pacientes em Dupixent teve melhora no NRS de prurido de ≥ 4 pontos em comparação com placebo na semana 2 (p <0,01).

^e p-valor <0,0001

Figura 1: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1^a in SOLO 1^b e SOLO 2^b (FAS)^c

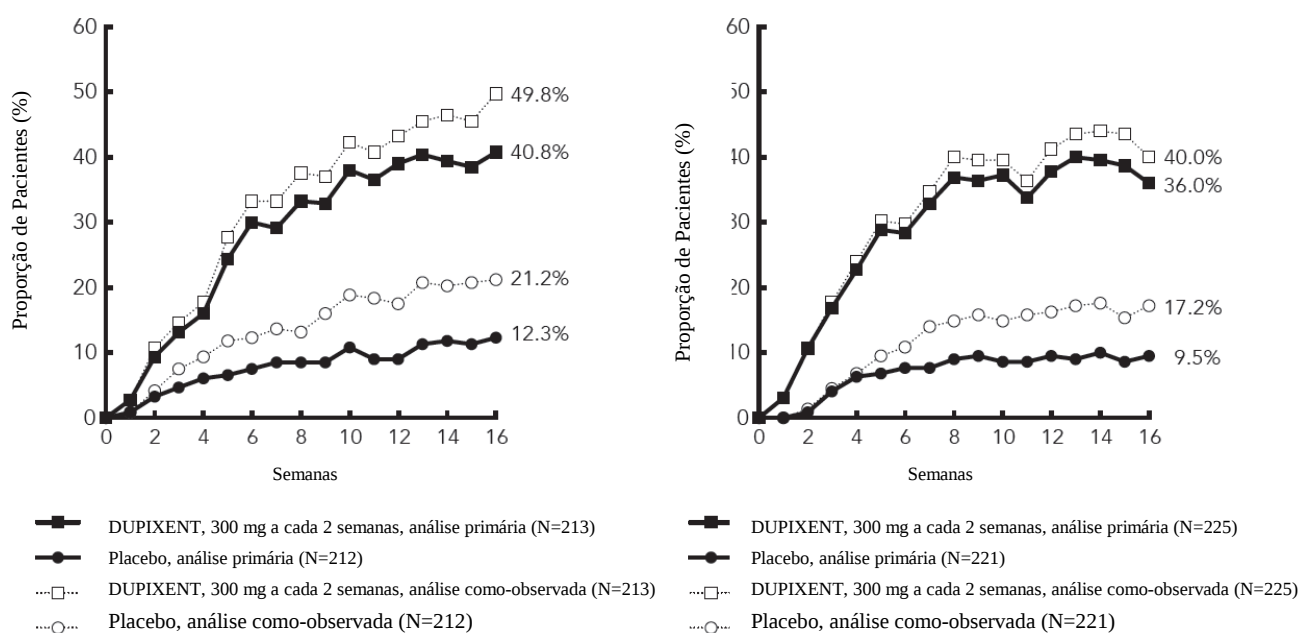


^a Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“claro” ou “quase claro”) com uma redução ≥ 2 pontos sobre a escala 0-4 IGA.

^b Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como-observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

^c Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

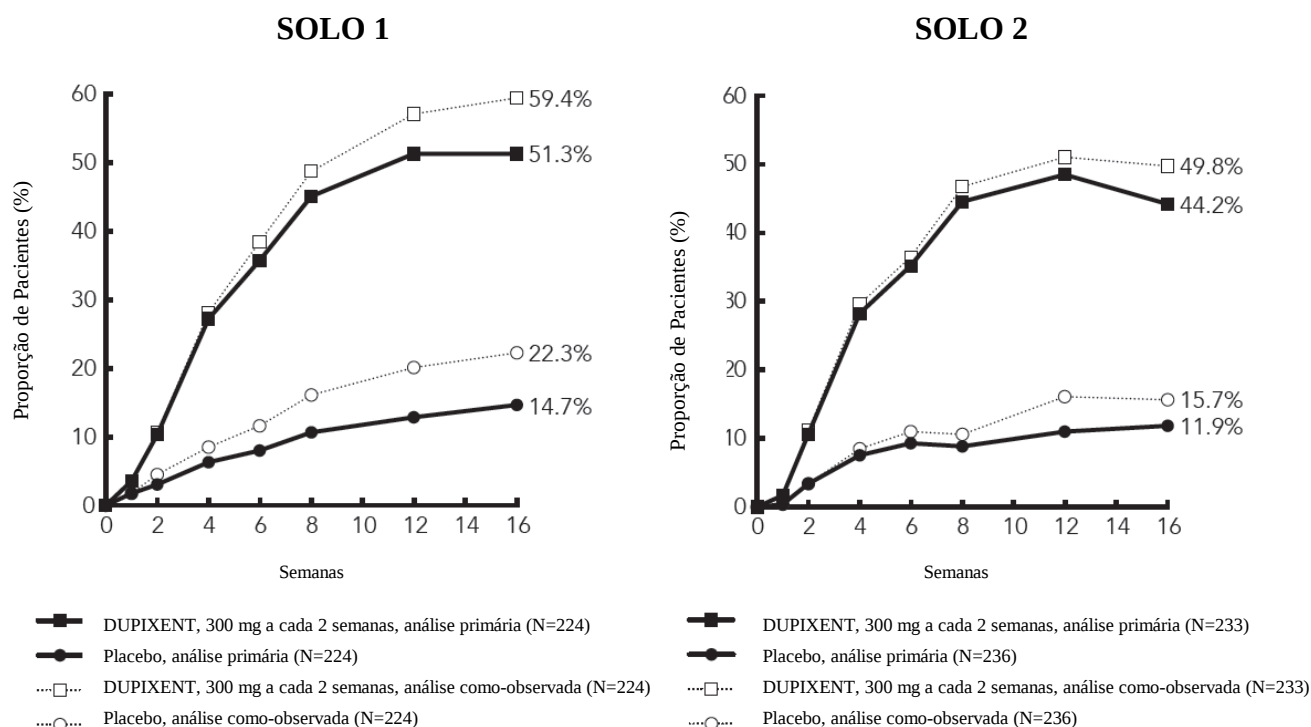
Figura 2: Proporção de pacientes com melhora ≥ 4 -pontos na NRS de Prurido no SOLO 1^a e SOLO 2^a (FAS)^b



^a Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como-observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

^b Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

Figura 3: Proporção de Pacientes com EASI-75 nos Estudos SOLO 1^a e SOLO 2^a (FAS)^b



^a Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como-observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

^b Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

O efeito do tratamento nos subgrupos (peso, idade, gênero, raça, e tratamento anterior, incluindo imunossuppressores) nos estudos SOLO 1 e SOLO 2 foi em geral consistente com os resultados na população geral do estudo.

Estudo com CST concomitante de 52 semanas (CHRONOS)

No CHRONOS, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para dupilumabe 300 mg cada 2 semanas + CST atingiu uma resposta IGA 0 ou 1, EASI-75, e/ou uma melhora de ≥ 4 pontos na NRS de prurido do início até a semana 16 e semana 52 comparada ao placebo + CST (ver tabela 2).

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para receber dupilumabe + CST atingiu uma rápida melhora na NRS de prurido comparado ao placebo + CST (definido com uma melhora de ≥ 4 pontos antes da semana 2; $p < 0.05$) e a proporção de pacientes respondendo a NRS de prurido continuou a aumentar durante o período de tratamento (ver Figura 5). A melhora na NRS de prurido ocorreu em conjunto com a melhora dos sinais objetivos da dermatite atópica.

As Figura 4 e 6 demonstram a proporção de pacientes que atingiu uma resposta IGA 0 ou 1 e EASI-75, respectivamente, até a semana 52 no estudo CHRONOS.

A Figura 5 demonstra a proporção de pacientes que alcançou uma melhora de ≥ 4 pontos na NRS de prurido até a semana 52.

A Resposta EASI-90 foi atingida em 15,5% dos pacientes no grupo placebo, 50,6% no grupo recebendo 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas, e 50,7% no grupo recebendo 300 mg de dupilumabe a cada semana, respectivamente no estudo CHRONOS na semana 52.

A Resposta EASI-50 foi atingida em 29,9% dos pacientes no grupo placebo, 78,7% no grupo recebendo 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas, e 70,0% no grupo recebendo 300 mg de dupilumabe a cada semana, respectivamente, no estudo CHRONOS na semana 52.

Tabela 2: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante^a na Semana 16 e Semana 52 no Estudo CHRONOS

	Semana 16 (FAS) ^b			Semana 52 (FAS Semana 52) ^b		
	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST
Pacientes randomizados	315	106	319	264	89	270
IGA 0 ou 1 ^c , % respondedores ^d	12,4 %	38,7 % ^f	39,2 % ^f	12,5 %	36,0 % ^f	40,0 % ^f
EASI-50, % respondedores ^d	37,5 %	80,2 % ^f	78,1 % ^f	29,9 %	78,7 % ^f	70,0 % ^f
EASI-75, % respondedores ^d	23,2 %	68,9 % ^f	63,9 % ^f	21,6 %	65,2 % ^f	64,1 % ^f
EASI-90, % respondedores ^d	11,1 %	39,6 % ^f	43,3 % ^f	15,5 %	50,6 % ^f	50,7 % ^f
EASI, LS % de alteração media a partir do início (+/- SE)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % ^f (6,34)	-81,5 % ^f (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % ^g (6,73)	-87,8 % ^h (6,19)
SCORAD, LS % de alteração media a partir do início (+/- SE)	-36,2 % (1,66)	-63,9 % ^f (2,52)	-65,9 % ^f (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % ^f (3,06)	-70,4 % ^f (1,72)
NRS de prurido, LS % de alteração media a partir do início (+/- SE)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^f (3,95)	-57,1 % ^f (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)	-56,5 % ^f (3,26)
Número de pacientes com valor de NRS de prurido inicial ≥4	299	102	295	249	86	249
NRS de prurido (≥4-pontos de melhora), % respondedores ^d	19,7 %	58,8 % ^f	50,8 % ^f	12,9 %	51,2 % ^f	39,0 % ^f

LS = quadrado mínimo; SE = erro padrão

^a Todos os pacientes recebendo terapia de base com CST e pacientes que tiveram permissão de usar inibidores de calcineurina tóxico.

^b O conjunto completo de análise (FAS) incluiu os pacientes randomizados. O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

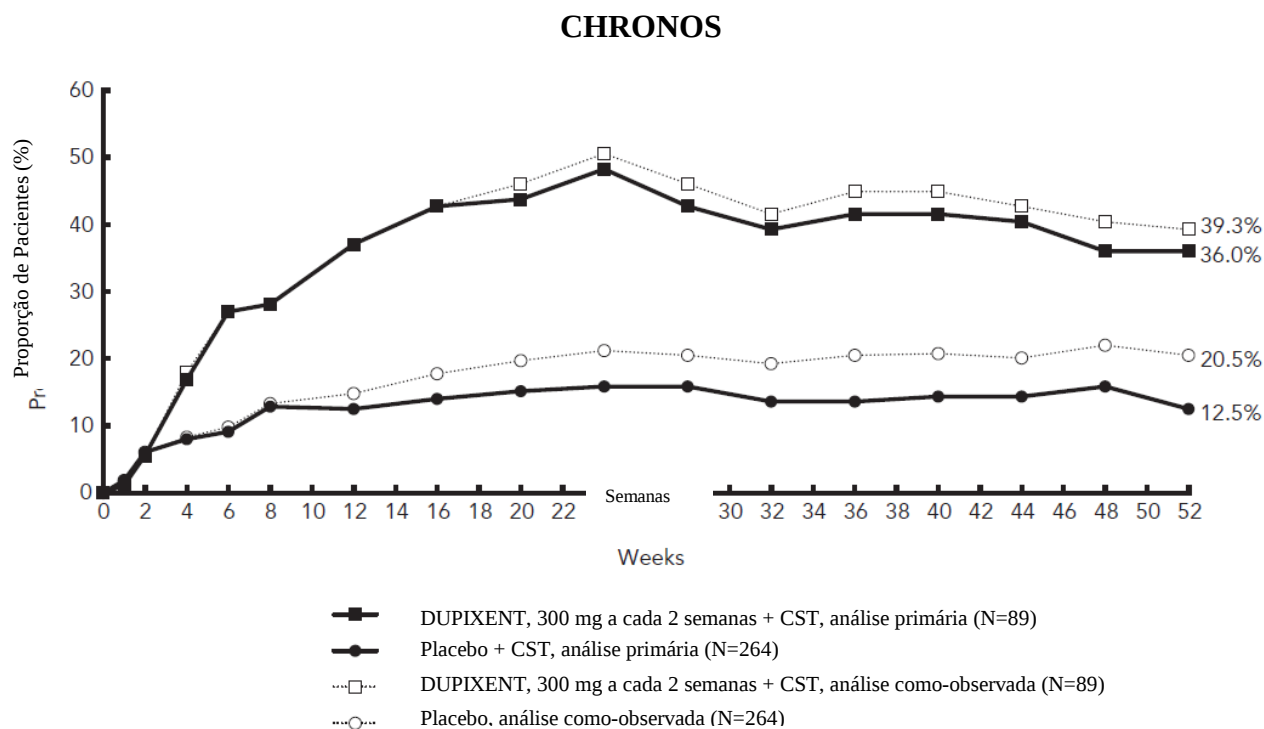
^c Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“claro” ou “quase claro”) com uma redução de ≥2 pontos na escala 0-4 IGA.

^d Os pacientes que receberam tratamento de resgate com que tiveram dados ausentes foram considerado não respondedores.

^e Uma proporção significativamente maior de pacientes com Dupixent teve melhora no NRS de prurido de ≥4 pontos em comparação com placebo na semana 2 (p <0,05).

^f p-valor <0,0001
^g p-valor = 0,0015
^h p-valor = 0,0003
ⁱ p-valor = 0,0005

Figura 4: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1^a do Estudo CHRONOS^b (FAS Semana 52)^c

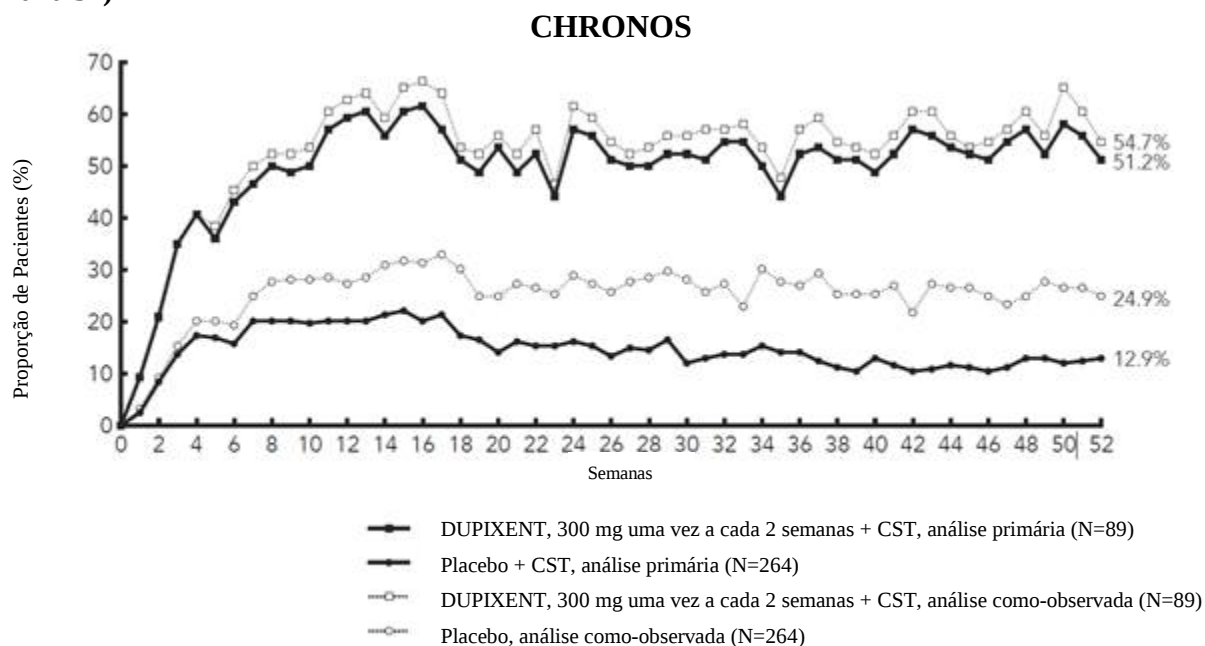


^a Responder foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“claro” ou “quase claro”) com uma redução de ≥ 2 pontos na escala 0-4 IGA.

^b Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como-observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

^c O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

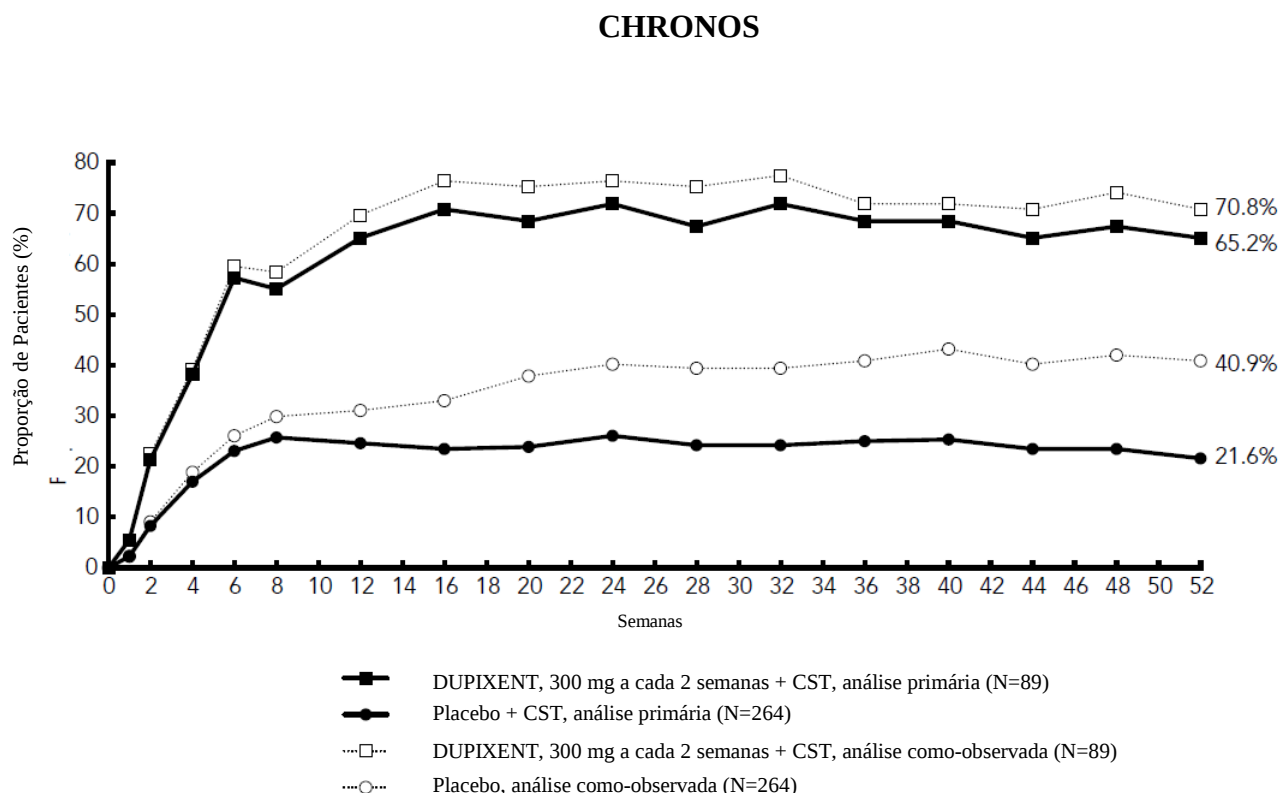
Figura 5: Proporção de Pacientes com melhora ≥ 4 -na NRS de Prurido no Estudo CHRONOS^a (FAS Semana 52)^b



^a Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como-observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

^b O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

Figura 6: Proporção de pacientes com EASI-75 no Estudo CHRONOS^a (FAS Semana 52)^b



^a Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como-observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

^b O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliados (peso, idade, gênero, raça e tratamento anterior, incluindo imunossuppressores) no estudo CHRONOS foram, em geral, consistentes com os resultados na população geral do estudo.

Resposta clínica em pacientes não controlados adequadamente ou intolerantes à ciclosporina ou para quem o tratamento com ciclosporina foi não aconselhado (estudo CAFE)

O estudo CAFE avaliou a eficácia de DUPIXENT em comparação com o placebo durante um período de tratamento de 16 semanas, administrado com CST concomitante, em pacientes adultos com DA que não eram adequadamente controlados ou eram intolerantes à ciclosporina oral ou quando este tratamento era contraindicado ou não medicamente aconselhável.

Um total de 325 pacientes participou do estudo, com 210 pacientes expostos previamente à ciclosporina e 115 pacientes nunca foram expostos à ciclosporina porque o tratamento com ciclosporina foi clinicamente desaconselhável. A média de idade foi de 38,4 anos, 38,8% eram do sexo feminino, o índice EASI médio basal era de 33,1, o BSA médio era de 55,7, o NRS médio de prurido semanal basal foi de 6,4, o escore SCORAD médio basal foi de 67,2 e o DLQI médio basal foi de 13,8.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com EASI-75 na semana 16.

Os desfechos primários e secundários para o estudo CAFE de 16 semanas estão resumidos na tabela 3

Tabela 3: Resultados dos desfechos primários e secundários do estudo CAFE

	Placebo + CST	Dupixent 300 mg a cada duas semanas + CST	Dupixent 300 mg a cada semana +CST
Pacientes randomizados	108	107	110
EASI-75, % respondedores	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, LS % de alteração media a partir do início (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Prurido NRS, LS médio da % de alteração a partir do início (+/-SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
SCORAD, LS % de alteração media a partir do início (+/- SE)	-29,5 % (2,55)	-62,4 % (2,48)	-58,3 % (2,45)
DLQI, LS da média de alteração a partir do início (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

No subgrupo de pacientes que se assemelham à população de estudo CAFE participantes do estudo CHRONOS de 52 semanas, 69,6% dos pacientes tratados com Dupixent 300mg a cada duas semanas atingiram EASI-75 versus 18,0% de pacientes tratados com placebo na semana 16 e 52,4% de Dupixent 300 mg cada duas semanas contra 18,6% tratada com placebo na semana 52. Neste subconjunto, a alteração percentual do NRS de prurido no basal foi de -51,4% vs -30,2% na semana 16 e -54,8% vs -30,9% na semana 52, para o Dupixent 300 mg cada duas semanas e grupos placebo, respectivamente.

Objetivos secundários adicionais

Em ambos os estudos monoterápicos (SOLO 1 e SOLO 2), ambos os grupos recebendo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas e 300 mg a cada semana melhoraram significativamente os sintomas reportados pelos pacientes e o impacto da DA no sono e qualidade de vida relacionada a saúde conforme mensurado pelas escalas totais POEM e DLQI, respectivamente, na semana 16 comparada ao placebo. Uma proporção significativamente maior de pacientes dos grupos recebendo dupilumabe obteve reduções clinicamente significativas na pontuação total POEM e DLQI (cada uma definida como melhora ≥ 4 pontos) do início do estudo até semana 16 comparada ao grupo placebo. Além disso, sintomas de ansiedade e depressão conforme medidos pela pontuação total HADS foram significativamente reduzidos nos grupos recebendo dupilumabe comparados ao placebo na semana 16. Em um subgrupo de pacientes com sub-escala de pontuação ansiedade-HADS ou depressão-HADS ≥ 8 pontos no início (valor de corte para ansiedade ou depressão), uma proporção maior de pacientes nos grupos recebendo dupilumabe atingiu pontuações ansiedade-HADS e depressão-HADS < 8 na semana 16 comparada ao placebo (Ver Tabela 4).

Tabela 4: Resultados de Desfechos secundários Adicionais da Monoterapia com DUPIXENT na Semana 16

	Monoterapia					
	SOLO 1 na Semana 16			SOLO 2 na Semana 16		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana
Pacientes randomizados	224	224	223	236	233	239
DLQI, LS da média de alteração a partir do início (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, LS da média de alteração a partir do início (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, LS da média de alteração a partir do início (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Número de pacientes com DLQI ≥4 no início	213	209	209	225	223	234
DLQI (Melhora ≥4-pontos), % respondedores	30,5%	64,1% ^a	58,4% ^a	27,6 %	73,1% ^a	62,0% ^a
Número de pacientes com POEM ≥4 no início	223	222	222	234	233	239
POEM (Melhora ≥4-pontos), % respondedores	26,9%	67,6% ^a	63,1% ^a	24,4%	71,7% ^a	64,0% ^a
Número de pacientes com HADS-ansiedade ≥8 ou HADS-depressão ≥8 no início	97	100	102	115	129	136
Pacientes atingindo escore HADS-ansiedade e HADS-depressão <8, %	12,4%	41,0% ^a	36,3% ^b	6,1%	39,5% ^a	41,2% ^a

LS = quadrado mínimo; SE = erro padrão

^a p-valor <0,0001

^b p-valor <0,001

No estudo com o uso concomitante de CST (CHRONOS), 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas + CST e 300 mg de dupilumabe a cada semana +CST melhoraram os sintomas relatados por pacientes e o impacto da DA no sono e qualidade de vida relacionada a saúde conforme mensurado pelas pontuações totais POEM e DLQI, respectivamente, na semana 52 comparada ao placebo + CST. Uma proporção maior de pacientes recebendo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas + CST e 300 mg a cada semana + CST obteve reduções clinicamente significativas nas pontuações totais POEM e DLQI (cada uma definida como melhora ≥ 4 pontos) do início do estudo até a semana 52 comparada ao placebo + CST. Além disso, dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas + CST e 300 mg a cada semana + CST reduziram a ansiedade e depressão conforme medido pela pontuação total HADS na semana 52 comparada ao placebo + CST. Em uma análise posterior em um subgrupo de pacientes com sub-escalas de pontuações ansiedade-HADS ou depressão-HADS ≥ 8 pontos no início (valor de corte para ansiedade ou depressão), uma proporção maior de pacientes nos grupos recebendo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas + CST e 300 mg a cada semana + CST alcançou pontuações de ansiedade-HADS e depressão-HADS < 8 na semana 52 comparada ao placebo + CST (Ver Tabela 5).

Tabela 5. Outros Resultados de Objetivos Secundários de DUPIXENT com CST Concomitante na Semana 16 e na Semana 52 no Estudo CHRONOS

	Uso Concomitante de CST					
	CHRONOS na Semana 16			CHRONOS na Semana 52		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST
Pacientes randomizados	315	106	319	264	89	270
DLQI, LS alteração média a partir no início (SE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, LS alteração média a partir no início (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, LS alteração média a partir no início (SE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Número de Pacientes DLQI ≥ 4 no início	300	100	311	254	85	264
DLQI (melhora ≥ 4 -pontos), % respondedores	43,0%	81,0% ^a	74,3% ^a	30,3%	80,0% ^a	63,3% ^a
Número de Pacientes POEM ≥ 4 no início	312	106	318	261	89	269
POEM (Melhora ≥ 4 -pontos), % respondedores	36,9%	77,4% ^a	77,4% ^a	26,1%	76,4 % ^a	64,7% ^a
Número de	148	59	154	133	53	138

Pacientes HADS-ansiedade ≥ 8 ou HADS-depressão ≥ 8 no início						
Pacientes atingindo HADS-ansiedade e HADS-depressão < 8 , %	26,4%	47,5% ^c	47,4% ^b	18,0%	43,4% ^b	44,9% ^a

LS = quadrado mínimo; SE = erro padrão

^a p-valor $< 0,0001$

^b p-valor $< 0,001$

^c p-valor $< 0,05$

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

DUPIXENT é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se especificamente à subunidade IL-4R α compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. DUPIXENT inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4R α / γ c), e ambas sinalizações IL-4 e IL-13 através do receptor Tipo II (IL-4R α /IL-13R α).

IL-4 e IL-13 são citocinas Tipo 2 (incluindo Th2) envolvidas na doença atópica.

Propriedades Farmacodinâmicas

Em estudos clínicos, o tratamento com DUPIXENT foi associado com uma redução, com relação ao basal, das concentrações de biomarcadores associados ao tipo 2, tais como timo e quimiocina regulada por ativação (TARC/CCL17), IgE sérica total e IgE sérica alérgeno específica. Uma redução de lactato desidrogenase (LDH), um biomarcador associado com a atividade e gravidade da doença dermatite atópica, foi observada com o tratamento com DUPIXENT.

O DUPIXENT suprime o TARC com relação ao placebo já a partir da Semana 2, com tendência a continuar a declinar até supressão máxima e constante na Semana 12. A maioria dos pacientes tratados com DUPIXENT no Estudo CHRONOS (87,0% e 84,9% dos pacientes recebendo DUPIXENT 300 mg uma vez a cada duas semanas e 300 mg uma vez por semana, respectivamente) atingiram níveis normalizados de TARC comparado com 20,0% no grupo recebendo placebo na semana 52.

A IgE total foi reduzida -74,8% e -73,9% na Semana 52 (alteração média a partir do basal) com DUPIXENT 300 mg uma vez a cada duas semanas e 300 mg uma vez por semana, respectivamente, comparado com -0% no grupo recebendo placebo. Tendências similares foram observadas para IgEs alérgenos específicos. Após 52 de tratamento, IgE total foi normalizada em 11,7% e 15,9% dos pacientes recebendo DUPIXENT 300 mg uma vez a cada duas semanas e 300 mg uma vez por semana, respectivamente, comparado com 4,4% no grupo recebendo placebo. Tendências similares foram observadas com IgEs alérgenos específicas, incluindo enterotoxina A específica para *S.aureus*, grama..pólen de árvore.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após dose subcutânea (SC) única de 75 – 600 mg de dupilumabe, os tempos médios para concentração sérica máxima (t_{max}) foram de 3 a 7 dias. A biodisponibilidade absoluta de dupilumabe após dose subcutânea é estimada como sendo 64%, conforme determinado pela análise da população farmacocinética (PK).

A administração de uma dose de ataque única de 600 mg no Dia 1 levou a uma rápida obtenção das concentrações clínicas eficazes dentro de 2 semanas.

Para o regime posológico de uma dose de 300 mg a cada duas semanas, iniciando com uma dose de ataque de 600 mg, a análise da população farmacocinética determinou que as concentrações no estado de equilíbrio foram atingidas após 10 semanas em pacientes típicos. O estado de equilíbrio médio foi 74 mg/L.

Para o regime posológico de uma dose de 300 mg uma vez por semana, iniciando com uma dose de ataque de 600 mg, a análise da população farmacocinética determinou que as concentrações no estado de equilíbrio foram atingidas após 13 semanas em pacientes típicos. O estado de equilíbrio médio foi 189 mg/L.

Linearidade da dose

Devido a uma depuração não linear, a exposição ao dupilumabe, conforme medido pela área sob a curva concentração-tempo, aumenta com a dose de maneira maior que proporcional após doses subcutânea únicas de 75-600 mg.

Distribuição

O volume de distribuição do dupilumabe de aproximadamente 4,6 L foi estimado através da análise da população farmacocinética, indicando que o dupilumabe é distribuído principalmente no sistema vascular.

Metabolismo

Não foram conduzidos estudos específicos de metabolismo uma vez que dupilumabe é uma proteína. É esperado que o dupilumabe se degrade em peptídeos pequenos e aminoácidos individuais.

Eliminação

A eliminação do dupilumabe é mediada por vias paralelas e não paralelas. Em concentrações maiores, a eliminação do dupilumabe é principalmente através da via proteolítica não saturável, enquanto em concentrações menores, a eliminação saturável não linear mediada pelo alvo IL-4Rα predomina.

Após a última dose em estado de equilíbrio, o tempo médio para as concentrações de dupilumabe reduzirem abaixo do limite inferior de detecção, determinado pela análise farmacocinética da população, foi 10 semanas para o regime posológico de 300 mg uma vez a cada duas semanas e 13 semanas para o regime posológico de 300 mg uma vez por semana.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Gênero

Determinado pela análise farmacocinética da população, gênero não demonstrou estar associado com qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica ao DUPIXENT.

Idosos

Dos 1472 pacientes com dermatite atópica expostos ao DUPIXENT em um estudo de variação de dose de fase 2 ou nos estudos de fase 3, placebo-controlados, um total de 67 tinha idade igual ou superior a 65 anos. Embora não tenha sido observado qualquer diferença na segurança e eficácia entre os pacientes mais velhos e mais novos, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens.

Determinado pela análise farmacocinética da população, a idade não demonstrou estar associada com qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica ao DUPIXENT.

Raça

Determinado pela análise farmacocinética da população, a raça não demonstrou estar associada com qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica ao DUPIXENT.

Pacientes pediátricos

A farmacocinética do dupilumab em pacientes pediátricos não foi estudada.

Insuficiência hepática

Não se espera que o dupilumabe, como um anticorpo monoclonal, seja submetido a eliminação hepática significativa. Não foram conduzidos estudos clínicos para avaliar os efeitos da insuficiência hepática na farmacocinética do dupilumabe.

Insuficiência renal

Não se espera que o dupilumabe, como um anticorpo monoclonal, seja submetido a eliminação renal significativa. Não foram conduzidos estudos clínicos para avaliar os efeitos da insuficiência renal na farmacocinética do dupilumabe. A análise farmacocinética da população não identificou a insuficiência renal leve a moderada como tendo qualquer influência clinicamente significativa na exposição sistêmica ao DUPIXENT. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal severa.

Peso Corpóreo

Não é recomendado qualquer ajuste na dose com base em peso corpóreo.

DADOS DE SEGURANÇA NÃO CLÍNICOS

O dupilumabe não interage adequadamente com a IL-4R α não humana em animais normalmente utilizados em avaliações pré-clínicas de toxicologia, gravidez, lactação e fertilidade. Portanto, algumas destas avaliações foram conduzidas utilizando anticorpos substitutos contra a IL-4R α de macacos e ratos.

Farmacologia animal

O dupilumabe se liga com alta afinidade ao IL-4R α humana e inibe a sinalização mediada da IL-4 e a IL-13 in vitro e in vivo. A administração do dupilumabe leva a redução da inflamação Tipo 2 (incluindo Th2) em diferentes modelos de ratos utilizando camundongos que expressam IL-4R α humana e IL-4 humana. No modelo de inflamação ao alérgeno ácaro doméstico (HDM), o dupilumabe reduz os níveis de IgE circulante e do IgG1 alérgeno específico, reduzindo a infiltração pulmonar dos eosinófilos, e reduzindo a metaplasia das células calciformes neste modelo de inflamação Tipo 2 (incluindo Th-2).

Toxicidade aguda

Estudos de toxicologia de dose única não foram conduzidos.

Toxicidade crônica

Não foram observadas toxicidades dose-limitantes ou órgãos alvo em estudos de toxicologia de dose repetida com duração de até 5 semanas em ratos e 6 meses em macacos *cinomolgus* conduzidos com anticorpos substitutos. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) foi atingido com a maior dose administrada nestes estudos (200 mg/kg/semana em ratos e 100 mg/kg/semana em macacos). Os níveis séricos do fármaco, atingidos com estas doses, foram suficientes para saturar completamente a IL-4R α em ambas as espécies.

Nenhum efeito adverso foi observado em macacos utilizando anticorpos substitutos contra IL-4R α quando administrado por via subcutânea em doses de até 100 mg/kg/semana por 26 semanas. Nenhum estudo de toxicologia juvenil foi conduzido com dupilumabe ou qualquer de seus substitutos.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com dupilumabe. Uma avaliação das evidências disponíveis relacionadas à inibição da IL-4R α e dados de toxicologia animal com anticorpos substituto não sugerem um aumento no risco de câncer para o dupilumabe.

Mutagenicidade

O potencial mutagênico do dupilumabe não foi avaliado; entretanto, não se espera que os anticorpos monoclonais alterem o DNA ou os cromossomos.

Genotoxicidade

Nenhum estudo de genotoxicidade foi conduzido.

Teratogenicidade

Durante o estudo de toxicologia reprodutiva conduzido em macaco, utilizando anticorpos substitutos específicos para a IL-4R α do macaco, nenhuma anormalidade fetal foi observada com doses que saturam a IL-4R α . A taxa geral de perda

embrio-fetal durante a gestação foi de 5 de 20 (25%) em animais controle, 10 de 20 (50%) em animais tratados com 25 mg/kg/semana, e 3 de 18 (17%) em animais tratados com 100 mg/kg/semana. A exposição com doses de 25 mg/kg/semana ou mais foi no mínimo cinco vezes acima da concentração necessária para saturar os receptores de IL-4R α . A taxa de perda embrio-fetal observada em animais controle de outros estudos conduzidos em laboratório variou de 7 a 39%. A concentração de anticorpos substitutos observados em macacos bebês no nascimento foi comparável àquela observada no soro materno, indicando que o anticorpo substituto, assim como outros anticorpos IgG, atravessa a barreira placentária. Não houve efeitos adversos dos anticorpos substitutos das mães macacas que receberam doses de até 100 mg/kg/semana (a maior dose administrada). Os níveis séricos do fármaco, atingidos durante este estudo, foram suficientes para saturar completamente a IL-4R α em macacos em todas as doses.

Um estudo de desenvolvimento pré/pós-natal aprimorado, no qual as macacas *cinomolgus* grávidas foram tratadas com anticorpos substitutos contra IL-4R α , foi realizado com doses de até 100 mg/kg/semana uma vez por semana por aproximadamente 21 semanas, do dia 20 da gestação até a data do parto natural.

Não houve efeitos adversos em animais maternos e suas crias por até 6 meses pós-parto/ pós nascimento. Os níveis séricos do fármaco atingidos durante este estudo foram suficientes para saturar completamente a IL-4R α em macacos. Concentrações mensuráveis de anticorpo substituto em soro de macaco foram observados em macacos bebês, indicando que este anticorpo, tal como outros anticorpos IgG, atravessa a barreira placentária. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) para toxicidade materna e em desenvolvimento foi considerado como sendo 100 mg/kg/semana, a maior dose administrada.

Diminuição da fertilidade

Estudos de fertilidade conduzidos em ratos machos e fêmeas usando anticorpos substitutos contra a IL-4R α demonstrou nenhuma diminuição da fertilidade. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) foi a dose máxima estudada, 200 mg/kg/semana administrada subcutânea.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DUPIXENT é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Hipersensibilidade

Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade sistêmica, a administração de DUPIXENT deve ser descontinuada imediatamente, e terapia apropriada iniciada. Um caso de reação semelhante à doença do soro e um caso de doença do soro, ambas consideradas graves foram reportados em estudos clínicos após administração de DUPIXENT (vide REAÇÕES ADVERSAS).

Infecções helmínticas

Pacientes com infecções parasitárias conhecidas foram excluídos de participar dos estudos clínicos de DUPIXENT. Portanto é desconhecido se DUPIXENT influenciará a resposta de um paciente contra infecções parasitárias. Deve-se tratar pacientes com infecções parasitárias pré-existent antes de iniciar a terapia com DUPIXENT. Se o paciente se infectar durante o tratamento com DUPIXENT e não responder ao tratamento antiparasitário, descontinuar o tratamento com DUPIXENT até que a infecção esteja curada.

Condições atópicas concomitantes

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em condições alérgicas ou atópicas diferentes de dermatite atópica. Os pacientes com condições atópicas como comorbidade (por exemplo, asma) devem ser aconselhados a não ajustar seus tratamentos sem consultar seu médico. Quando descontinuar o tratamento com DUPIXENT, considerar os efeitos potenciais em outras condições atópicas.

Conjuntivite e queratite

Conjuntivite e queratite ocorreram mais frequentemente em indivíduos que receberam DUPIXENT. A conjuntivite foi o transtorno ocular mais frequentemente relatado. A maioria dos indivíduos com conjuntivite se recuperou ou estava se recuperando durante o período de tratamento.

A queratite foi relatada em <1% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (1 por 100 indivíduos-ano) e em 0% do grupo placebo (0 por 100 indivíduos-ano) nos estudos de monoterapia de 16 semanas. No estudo de 52 semanas de DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + corticosteroides tópico (CST), a queratite foi relatada em 4% do grupo DUPIXENT + CST (12 por 100 sujeitos-ano) e em 0% do grupo placebo + CST (0 por 100 indivíduos-anos). A maioria dos indivíduos com queratite se recuperou ou estava se recuperando durante o período de tratamento.

Aconselhe os pacientes a informarem um novo aparecimento ou a piora dos sintomas oculares.

Os pacientes tratados com DUPIXENT que desenvolvem conjuntivite que não se resolve seguindo o tratamento padrão devem ser submetidos a exame oftalmológico.

PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação

Existem dados limitados do uso de dupilumabe em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva (vide **DADOS DE SEGURANÇA NÃO CLÍNICOS**). DUPIXENT deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os benefícios justificarem os potenciais riscos ao feto.

Categoria de gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Não se sabe se o dupilumabe é excretado no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno, deve-se decidir entre a descontinuação da amamentação ou o tratamento com DUPIXENT, levando-se em consideração os benefícios da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

DUPIXENT apresenta uma influência insignificante ou inexistente sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas de vírus vivos

O DUPIXENT não foi estudado com vacinas de vírus vivo.

Vacinas com vírus vivo não devem ser administradas concomitantemente com DUPIXENT.

Vacinas com vírus inativado

As respostas imunológicas à vacinação foram avaliadas em um estudo no qual os pacientes com dermatite atópica foram tratados uma vez por semana por 16 semanas com 300 mg de dupilumabe. Após 12 semanas de administração de dupilumabe, os pacientes foram vacinados com vacina Tdap (célula T-dependente) e vacina polissacarídica meningocócica (célula T-dependente,) e as respostas imunológicas foram avaliadas 4 semanas depois. As respostas de anticorpos tanto da vacina de tétano quanto da vacina polissacarídica meningocócica foram similares nos grupos de pacientes tratados com dupilumabe e placebo. Nenhuma interação adversa entre a vacina com vírus inativado e dupilumabe foi observada no estudo.

Interações com substratos CYP450

Os efeitos de dupilumabe na farmacocinética de substratos do CYP foram avaliados em um estudo clínico de pacientes com dermatite atópica. Os dados coletados deste estudo não indicaram um efeito clinicamente relevante do dupilumabe nas atividades de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2C9.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DUPIXENT deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 °C e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não expor ao calor. Não agitar.

Depois de retirar a seringa preenchida do refrigerador, mantê-la em repouso por 45 minutos até atingir a temperatura ambiente, antes de administrar DUPIXENT.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

DUPIXENT é uma solução clara a levemente opalescente, incolor a amarelada, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

DUPIXENT deve ser administrado através de injeção subcutânea.

A dose recomendada de DUPIXENT em pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguido de 300 mg administrado uma vez a cada duas semanas.

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a o mais breve possível. Após isso, volte ao regime posológico regularmente estabelecido.

Populações Especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas (vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – POPULAÇÕES ESPECIAIS).

Idosos

Não se recomenda ajuste na dose em pacientes idosos (vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – POPULAÇÕES ESPECIAIS).

Insuficiência hepática

Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática (vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – POPULAÇÕES ESPECIAIS).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal severa (vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – POPULAÇÕES ESPECIAIS).

Peso corpóreo

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com base no peso corpóreo (vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – POPULAÇÕES ESPECIAIS).

Não há estudos dos efeitos de DUPIXENT administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea.

Administração

DUPIXENT deve ser administrado através de injeção subcutânea.

Antes da administração, produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente para verificar a presença de partículas ou alterações de coloração. Se a solução está descolorida ou contém partículas visíveis, a solução não deve ser utilizada.

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

DUPIXENT pode ser autoadministrado pelo paciente ou administrado por um cuidador após receber orientações de um profissional de saúde sobre as técnicas apropriadas para injeção subcutânea. Fornecer treinamento apropriado ao paciente e/ou cuidador com relação à preparação e administração de DUPIXENT antes do uso de acordo com o Folheto de Instruções de Uso (fornecido com o medicamento).

O DUPIXENT é auto administrado através de injeção subcutânea na coxa ou abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do umbigo, utilizando uma seringa preenchida de uso único. Se outra pessoa for administrar a injeção, também pode ser aplicado na parte superior do braço.

Recomenda-se que o local da injeção seja rotativo para cada injeção.

DUPIXENT não deve ser injetado em áreas sensíveis, machucadas ou que tenham hematomas ou cicatrizes.

Os pacientes devem ser orientados a ler o Folheto de Instruções para Uso antes da administração de DUPIXENT

9. REAÇÕES ADVERSAS

Três estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo- cegos, controlados com placebo (SOLO1, SOLO 2 e CHRONOS) e um estudo de fase II de avaliação de doses, avaliaram a segurança de DUPIXENT em pacientes com dermatite atópica moderada a grave. A população do estudo tinha uma idade média de 38 anos; 41% dos pacientes eram do sexo feminino, 67% brancos, 24% asiáticos e 6% negros; em termos de condições comórbidas, 48% dos pacientes tinham asma, 49% rinite alérgica, 37% alergia alimentar e 27% apresentavam conjuntivite alérgica. Nestes 4 estudos, 1472 pacientes foram tratados com injeções subcutâneas de DUPIXENT, com ou sem corticosteroides tópicos concomitantes (CST).

Um total de 739 pacientes foram tratados com DUPIXENT durante pelo menos 1 ano no programa de desenvolvimento de dermatite atópica moderada a grave.

O estudo de SOLO1, SOLO 2 e o estudo de avaliação de doses de fase II comparou a segurança da monoterapia DUPIXENT com o placebo até a semana 16. O CHRONOS comparou a segurança de DUPIXENT + CST com placebo + CST até a Semana 52.

Semanas 0 a 16 (SOLO1, SOLO 2, estudo de ajuste de dose fase II e CHRONOS):

Nos estudos de monoterapia com DUPIXENT (SOLO1, SOLO 2 e estudo de dose de fase 2) até a Semana 16, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,9% nos grupos DUPIXENT 300 mg cada 2 semanas e placebo.

A Tabela 6 resume as reações adversas que ocorreram com uma taxa de pelo menos 1% nos grupos de DUPIXENT 300 mg cada 2 semanas em monoterapia e no grupo DUPIXENT + CST, todos com uma taxa maior do que nos respectivos grupos de comparação durante as primeiras 16 semanas de tratamento.

As reações adversas são listadas por Sistema/Órgão/Classe e as frequências estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum $\geq 10\%$.

Reação comum (≥ 1 e $< 10\%$).

Reação incomum ($\geq 0,1$ e $< 1\%$).

Reação rara ($\geq 0,01$ e $< 0,1\%$).

Reação muito rara ($< 0,01\%$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Tabela 6: Reações adversas em $\geq 1\%$ dos pacientes com dermatite atópica tratados com DUPIXENT em monoterapia ou DUPIXENT + CST até à semana 16

Reação Adversa	DUPIXENT em monoterapia ¹		DUPIXENT + corticosteroides tópicos (CST) ²	
	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas ³ N=529 n (%)	Placebo N=517 n (%)	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas ³ + CST N=110 n (%)	Placebo + CST N=315 n (%)
Reação no local da injeção	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
Conjuntivite ⁴	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
Blefarite	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
Herpes oral	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
Queratite ⁵	1 (<1)	0	4 (4)	0
Coceira ocular	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
Outras infecções virais por Herpes simplex ⁶	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
Olho seco	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

¹ Análise do estudo de fase II de avaliação de doses e dos estudos SOLO 1 e 2 SOLO.

² Análise do estudo CHRONOS. Pacientes já usaram terapia CST.

³ Dupixent 600mg na semana 0, seguida de 300mg a cada semana.

⁴ O grupo de conjuntivite inclui conjuntivite, conjuntivite alérgica, conjuntivite bacteriana, conjuntivite viral, conjuntivite papilar gigante, irritação ocular e inflamação ocular.

⁵ O grupo de queratite inclui queratite, queratite ulcerativa, queratite alérgica, ceratoconjuntivite atópica e herpes simples oftalmológico.

⁶ Outro grupo de infecção por vírus herpes simplex inclui herpes simplex, herpes genital, otite externa de herpes simples e infecção por vírus herpes, mas exclui eczema herpético

Segurança no estudo clínico CAFE

Cefaleia foi identificada como uma reação adversa devido à inclusão de eventos adversos do estudo CAFE no grupo de população de segurança.

Tabela 7: Reação adversa identificada de DUPIXENT com a inclusão do estudo CAFE no grupo de população de segurança.

Reação adversa	Análise dos dados de 16 semanas ¹		Análise dos dados de 52 semanas ¹	
	Placebo (N=940) n(%)	300 mg a cada duas semanas (N=746) n(%)	Placebo (N=940) n(%)	300 mg a cada duas semanas (N=746) n(%)
Cefaleia	50 (5,3)	59 (7,9)	54 (5,7)	60 (8,0)

¹ Análise do grupo do estudos SOLO1, SOLO 2, estudo de fase II de avaliação de doses, CHRONOS e CAFE

Segurança até a Semana 52 (CHRONOS):

No estudo de DUPIXENT com CST concomitante (CHRONOS) até a Semana 52, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,8% no grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST e 7,6% no grupo placebo + CST. Dois pacientes interromperam DUPIXENT devido a reações adversas: dermatite atópica (1 paciente) e dermatite esfoliativa (1 paciente).

O perfil de segurança do DUPIXENT + CST até a Semana 52 foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado na Semana 16.

Reações adversas específicas

Conjuntivite

Durante o período de estudo de tratamento de 52 semanas com CST concomitante (CHRONOS), a conjuntivite foi relatada em 16% no grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST (20 em 100 pacientes-ano) e em 9% do grupo placebo + CST (10 em 100 pacientes -ano) (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Eczema Herpeticum e Herpes Zoster

A taxa de eczema herpético foi semelhante nos grupos placebo e DUPIXENT.

O herpes zoster foi relatado em <0,1% nos grupos com DUPIXENT (<1 em 100 pacientes-ano) e em <1% do grupo placebo (1 em 100 pacientes-ano) nos estudos de monoterapia de 16 semanas. No estudo clínico de DUPIXENT + CST de 52 semanas, o herpes zoster foi relatado em 1% do grupo DUPIXENT + CST (1 em 100 pacientes -ano) e 2% do grupo placebo + CST (2 em 100 pacientes-ano).

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade foram relatadas em <1% dos pacientes tratados com DUPIXENT. Estas incluíam reação de doença do soro, reação semelhante à doença do soro e urticária generalizada (vide CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS).

Eosinófilos

Os pacientes tratados com DUPIXENT tiveram um aumento inicial médio maior a partir do basal na contagem de eosinófilos em comparação com pacientes tratados com placebo nos estudos de monoterapia. As contagens de eosinófilos diminuíram para perto dos níveis basais na semana 16. O aumento inicial nos eosinófilos não foi observado no teste DUPIXENT + CST de 52 semanas.

Nos estudos SOLO1, SOLO 2 e CHRONOS, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento (≥ 500 células / mL) foi semelhante nos grupos DUPIXENT e placebo. Nos estudos SOLO1, SOLO 2 e CHRONOS, a eosinofilia emergente do tratamento (≥ 5.000 células / mL) foi relatada em <1% dos pacientes tratados com DUPIXENT e nenhum em pacientes tratados com placebo. Na maioria dos casos, as contagens de eosinófilos diminuíram para perto do valor basal durante o tratamento do estudo.

Imunogenicidade

Assim como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio.

Além disso, a incidência observada de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) positividade em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manuseio da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra dupilumab nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou em outros produtos pode ser enganosa.

Aproximadamente 7% dos indivíduos com dermatite atópica que receberam DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas por 16 semanas desenvolveram anticorpos contra dupilumabe. Dos indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o dupilumabe, aproximadamente 30% (2% de todos os indivíduos que receberam DUPIXENT) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes.

Dos indivíduos com dermatite atópica que receberam DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas + CST durante 52 semanas, aproximadamente 7% desenvolveram anticorpos contra dupilumabe e aproximadamente 2% apresentaram respostas de anticorpos persistentes, definidas como tendo pelo menos 2 amostras posteriores positivas consecutivas. Dos indivíduos que desenvolveram anticorpos contra dupilumabe, aproximadamente 14% (1% de todos os indivíduos que receberam DUPIXENT + CST) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes.

Em indivíduos que receberam DUPIXENT, o desenvolvimento de anticorpos contra o dupilumab foi associado a concentrações séricas mais baixas de dupilumabe. Os anticorpos contra dupilumabe foram detectados em aproximadamente 2% e 8% de indivíduos com dermatite atópica nos grupos placebo ou placebo + CST, respectivamente.

Os títulos de anticorpos detectados em indivíduos com DUPIXENT e placebo foram geralmente baixos. Dois indivíduos desenvolveram doença do soro ou reações semelhante à doença do soro e títulos elevados de anticorpos contra dupilumabe durante a terapia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Em estudos clínicos não foram identificados problemas de segurança com dose única intravenosas de até 12 mg/kg.

Gerenciamento

Não há tratamento específico para superdose de DUPIXENT.

Caso ocorra uma superdose, monitore o paciente quanto aos sinais e sintomas de reações adversas e tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.1175

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Seringa preenchida com sistema de segurança e seringa preenchida

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Fabricado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

81 Columbia Turnpike

Rensselaer, NY 12144 – EUA

Envasado e Embalado por:

Sanofi Winthrop Industrie

Boulevard Industriel

Zone Industrielle 76580

Le Trait – França

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

Ou

Seringa preenchida

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

81 Columbia Turnpike

Rensselaer, NY 12144 – EUA

Envasado e Embalado por:

Cook Pharmica LLC

1300 South Patterson Drive

Bloomington, IN 47403 - EUA

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



IB160617

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/12/2017.

REGENERON