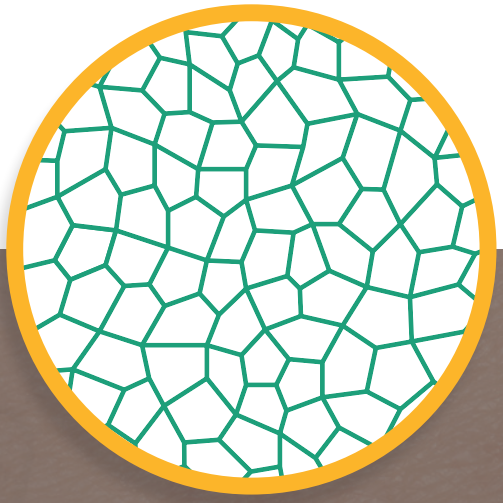
dupilumab | CAMINANDO CON LOS PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA



# Pacientes con dermatitis atópica

## y otras comorbilidades asociadas a la vía T2

sanofi

# EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL, EL 82% DE LOS PACIENTES ADULTOS CON DERMATITIS ATÓPICA (DA) TUVIERON ≥1 COMORBILIDADES TIPO 2[1]

## Esofagitis eosinofílica[3]

- Manifestación tardía de marcha atópica.
- Pico de incidencia a los 3 años.
- Menos frecuente que la alergia alimentaria.

## DA y comorbilidades[2]

- Más frecuente en pacientes con DA que sin DA.
- La prevalencia y la gravedad aumentan con la **gravedad de la DA.**
- **Factores que aumentan el riesgo de DA/ comorbilidades:** gravedad, inicio temprano, polisensibilización, persistencia, historia familiar de atopía y mutaciones del gen de la filagrina.

### Pacientes adultos[1]

**63%** Rinitis alérgica.

**54%** Asma.

**44%** Conjuntivitis alérgica.

# IDENTIFICACIÓN Y DERIVACIÓN DE COMORBILIDADES EN DA: DOCUMENTO DE CONSENSO[4]

Los cuatro mensajes clave del documento actual son:

1. La comorbilidad debe convertirse en una prioridad en atención al paciente con DA.
2. Las estrategias preventivas y de promoción de la salud deben tomarse en serio.
3. Los dermatólogos deben descartar de forma regular y activa la presencia de cualquier comorbilidad (cribado), especialmente aquellas de alta prevalencia o fuerte impacto.
4. Se debe adaptar el modelo de atención crónica a nuestros hospitales, y definir aún más las competencias y responsabilidades.

**Las comorbilidades más prevalentes en la DA son:**

- **Comorbilidades atópicas**
- **DA de contacto**
- **Enfermedades psiquiátricas**
- **Trastornos del sueño**
- **Infecciones**

# DUPILUMAB, INDICADO EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS TIPO 2[5]

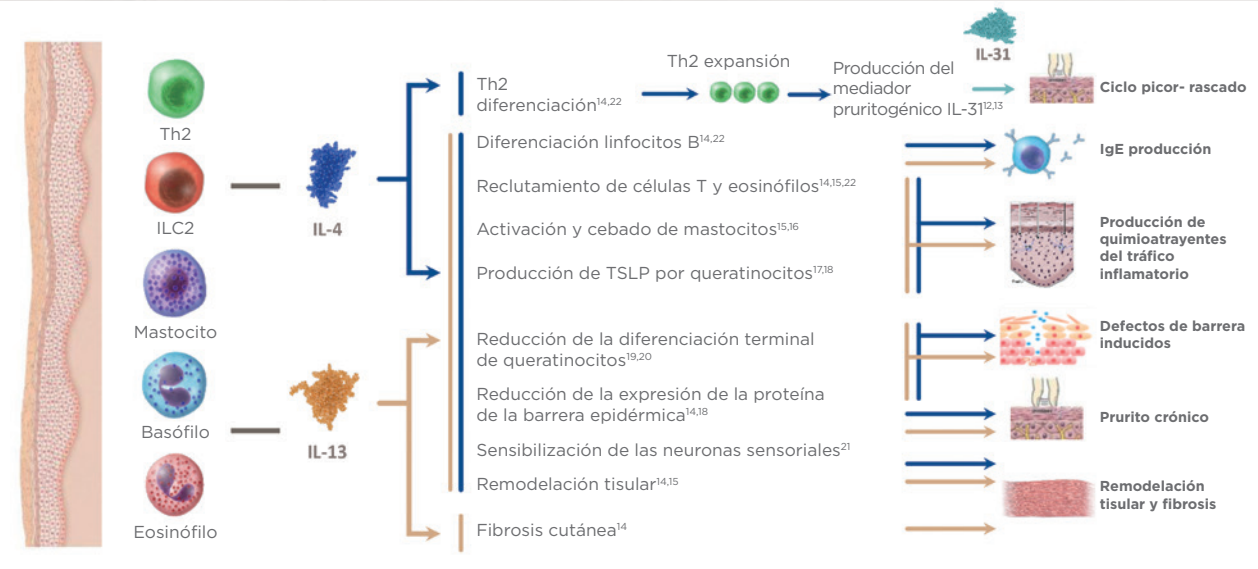
**Resumen basado en las fichas técnicas de los productos.**

| Nombre del producto | Indicaciones aprobadas para productos con indicación en dermatitis atópica |
|---|---|
| Ciclosporina A[6] | Trasplante:<br>• Trasplante de órganos.<br>• Trasplante de médula ósea.<br><br>Enfermedades autoinmunes:<br>• Uveítis endógena.<br>• Psoriasis.<br>• Síndrome nefrótico.<br>• Artritis reumatoide.<br>• Dermatitis atópica. |
| Dupilumab[5] | Dermatitis atópica de moderada a grave en:<br>• Pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años.<br>• Niños de 6 a 11 años.<br><br>Asma:<br>• Pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años.<br>• Niños de 6 a 11 años*.<br><br>Rinosinusitis crónica con poliposis nasal. |
| Tralokinumab[7] | Dermatitis atópica de moderada a grave, en adultos. |
| Upadacitinib[8] | Artritis reumatoide, en adultos.<br>Artritis psoriásica, en adultos.<br>Espondilitis anquilosante, en adultos.<br>Dermatitis atópica de moderada a grave, en adultos y adolescentes a partir de 12 años. |
| Baricitinib[9] | Artritis reumatoide, en adultos.<br>Dermatitis atópica, en adultos. |

*Indicación aprobada por EMA, en España se ha iniciado el proceso de solicitud para su reembolso por el sistema nacional de salud.

## La interleucina-4 (IL-4) e IL-13 son citocinas claves y centrales de la inflamación tipo 2 e impulsan la fisiopatología de la DA[10-21] y otras enfermedades inflamatorias relacionadas con esta vía[10-12]

**Citoquinas tipo 2** → **Respuesta inflamatoria tipo 2**




### Signos y síntomas clínicos

**Dermatitis atópica (DA)[23]**

- Prurito intenso.
- Lesiones en la piel.
- Incremento de las infecciones de la piel.

**Asma[23]**

- Obstrucción de la vía aérea.
- Respiración jadeante.
- Tos.
- Opresión en el pecho.

**Rinosinusitis[23]**

- Pólipos nasales.
- Obstrucción nasal.
- Goteo nasal.
- Pérdida de olfato.
- Dolor facial.

## Eficacia de dupilumab en comorbilidades atópicas asociadas a DA del adulto de moderada a grave[24]

**Métodos:** estudio multicéntrico, prospectivo, observacional y de vida real que incluyó adultos con DA moderada-grave que habían sido tratados con dupilumab en 16 hospitales italianos.

Los resultados de eficacia con respecto a DA, rinoconjuntivitis alérgica y asma alérgica se recopilaron al inicio y a las 16 semanas. También se evaluó la seguridad.

| Características basales de pacientes | N = 123 |
|---|---|
| Duración de la dermatitis atópica (años) | 18 |
| EASI *score* | 30 |
| Rinitis alérgica | 74 (60,2%) |
| Conjuntivitis alérgica | 29 (23,6%) |
| Rinosinusitis crónica | 12 (9,8%) |
| Poliposis | 6 (4,9%) |
| Asma | 58 (47,2%) |

EASI *score*: puntuación del *Eczema Area and Severity Index.*

**80 pacientes**
(65,6%)

alcanzaron el *Eczema Area and Severity Index* (EASI) 75 en la semana 16 (P <0,001).

El porcentaje de pacientes recibiendo corticoides orales se redujo significativamente

del 19,7% al inicio al 2,4% en la semana 16 (P <0,001).

En este estudio, **el tratamiento con dupilumab en pacientes con rinitis comórbida se asoció con mejoras significativas,** tanto en el control de la enfermedad (RCSS) como en calidad de vida (RQLQ).

**Dupilumab mejoró significativamente el control de asma comórbida**, tanto en el control de la enfermedad (ACT y el cuestionario de control del asma de cinco ítems) como en calidad de vida (AQLQ[S]). Además, hubo una mejora clínicamente relevante en el volumen espirado forzado en 1 segundo (≥0,1 L) en casi la mitad de los pacientes. Solo un paciente desarrolló al menos una exacerbación grave durante el periodo de tratamiento.

**Conclusión:** estos resultados respaldan los beneficios de dupilumab para pacientes adultos con rinitis alérgica y/o asma alérgica asociado con DA moderada-grave.

# DUPILUMAB MEJORA LOS RESULTADOS DE ASMA Y LAS CONDICIONES SINONASALES* EN ADULTOS CON DA DE MODERADA A GRAVE[25]

**Dupilumab ha demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos en pacientes con DA de moderada a grave.**

**El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de dupilumab sobre el asma y las condiciones sinonasales* en pacientes adultos con DA moderada a severa en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.**

## Se definieron cuatro subgrupos para los análisis de eficacia:

**Grupo 1**

Pacientes con DA y asma comórbida, con ACQ-5 inicial de 1,0 (correspondiente al asma no controlada).

**Grupo 2**

Pacientes con DA y asma comórbida con ACQ-5 inicial de 0,5 (correspondiente a asma no controlada más parcialmente controlada).

**Grupo 3**

Pacientes con DA y condiciones comórbidas sinonasales que completaron al menos una evaluación SNOT-22.

**Grupo 4**

Pacientes con DA, asma comórbida, que requieren tratamiento y ACQ-5 basal de 0,5, y comorbilidades sinonasales (es decir, pacientes con las tres afecciones).

*Condiciones sinonasales definidas como rinitis alérgica, rinitis crónica o rinosinusitis, o pólipos nasales. ACQ-5: cuestionario de control del asma de 5 ítems; DA: dermatitis atópica; SNOT-22: prueba de resultado sinonasal de 22 ítems.

# ENTRE LOS 2.444 PACIENTES DEL ESTUDIO, EL 83,4% INFORMÓ TENER UNO O MÁS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS TIPO 2 ADEMÁS DE LA DA[25]

**TABLE I.** Overview of patient subgroups

| | Selected subgroups | Placebo (n = 883)† | Dupilumab 300 mg q2w (n = 670)† | Dupilumab 300 mg qw (n = 891)† | Total combined studies (N = 2444)* |
|---|---|---|---|---|---|
| | AD plus asthma | | | | |
| | Patients with asthma history, receiving asthma medication, n (%) | 281 (31.8) | 204 (30.4) | 251 (28.2) | 736 (30.1) |
| GRUPO 1 | Patients with asthma history, receiving asthma medication, and baseline ACQ-5 ≥ 0.5, n/N1 (%) | 177/281 (63.0) | 137/204 (67.2) | 150/251 (59.8) | 463/736 (62.9) |
| GRUPO 2 | Patients with asthma history, receiving asthma medication, and baseline ACQ-5 ≥ 1.0, n/N1 (%) | 137/281 (48.8) | 102/204 (50.0) | 112/251 (44.6) | 350/736 (47.6) |
| GRUPO 3 | AD plus sinonasal conditions | | | | |
| | Patients with chronic sinonasal conditions who completed SNOT-22 assessment, n (%) | 389 (44.1) | 348 (51.9) | 434 (48.7) | 1171 (47.9) |
| | Allergic rhinitis/sinusitis, n/N2 (%) | 343/389 (88.2) | 294/348 (84.5) | 364/434 (83.9) | 1001/1171 (85.5) |
| | Chronic rhinitis/sinusitis, n/N2 (%) | 63/389 (16.2) | 41/348 (11.8) | 54/434 (12.4) | 158/1171 (13.5) |
| | Nasal polyps, n/N2 (%) | 29/389 (7.5) | 24/348 (6.9) | 44/434 (10.1) | 97/1171 (8.3) |
| | Aspirin-exasperated respiratory disease, n/N2 (%) | 0/389 (0) | 0/348 (0) | 1/434 (0.2) | 1/1171 (0.1) |
| | Nasal turbinate hypertrophy, n/N2 (%) | 0/389 (0) | 3/348 (0.9) | 0/434 (0) | 3/1171 (0.3) |
| GRUPO 4 | AD plus asthma plus sinonasal conditions | | | | |
| | Patients with asthma history, receiving asthma medication, baseline ACQ-5 ≥ 0.5, and SNOT-22 assessment, n (%) | 114 (12.9) | 95 (14.2) | 102 (11.4) | 311 (12.7) |

ACQ-5: cuestionario de control del asma de 5 ítems; DA: dermatitis atópica; N1: número de pacientes con DA y antecedentes de asma que actualmente reciben medicamentos para enfermedades de la vía aérea obstructiva; N2: número de pacientes con DA y enfermedades crónicas de los senos paranasales; q2w: cada 2 semanas; qw: semanal; SNOT-22: prueba de resultado sinonasal de 22 ítems.
*Los datos de los pacientes se agruparon de SOLO 1 y 2, CAFÉ y CHRONOS.
†Los pacientes en CHRONOS y CAFÉ también recibieron corticoesteroides tópicos concomitantes.

# RESULTADOS

- En este análisis, demostramos que **el tratamiento con dupilumab confiere beneficios clínicos en varias enfermedades comórbidas, cuya patobiología se caracteriza principalmente por la inflamación tipo 2**[25].

- Los pacientes tratados con dupilumab con DA y comorbilidad de asma y/o condiciones comórbidas sinonasales mostraron una mejora estadística y clínicamente significativa en el asma control (puntuación del ACQ-5) y síntomas sinonasales (puntuación en la prueba de resultado sinonasal de 22 ítems), además de mejoras en los resultados relacionados con DA (EASI, pico de prurito en la escala numérica [NRS] y en el *Dermatology Life Quality Index [DLQI])*[25].

- En general, la eficacia de dupilumab para la DA en los subgrupos de pacientes con comorbilidad asma y/o condiciones crónicas de los senos paranasales fue comparable a la de las poblaciones generales del estudio[25].

- El perfil de seguridad de dupilumab en pacientes con DA y asma comórbida y/o condiciones sinonasales* fueron similares a las de las poblaciones generales con DA moderada grave estudiadas en los ensayos de fase 3 (datos no mostrados)[25].

- Los efectos positivos de dupilumab sobre el control del asma y los síntomas sinonasales observados en este análisis están respaldados por ensayos previos dedicados a evaluar la seguridad y eficacia de dupilumab en pacientes con asma y CRSwNP[25].

*Condiciones sinonasales definidas como rinitis alérgica, rinitis crónica o rinosinusitis, o pólipos nasales.

## ¿Qué se conoce sobre la asociación de la DA con otras enfermedades asociadas a la desregulación de la vía T2?

La DA es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel a menudo asociada con otras enfermedades inflamatorias de tipo 2, como asma, rinitis alérgica y otras afecciones inflamatorias crónicas de la mucosa sinonasal[25].

## ¿Qué aporta este artículo a nuestro conocimiento?

Tratamiento con dupilumab en pacientes adultos con DA de moderada a grave y asma comórbida y/o condiciones crónicas sinonasales* mejoraron significativamente los signos y síntomas de la DA, así como el asma y la enfermedad de los senos paranasales[25].

## ¿Cómo podría impactar este estudio en las pautas de manejo actuales?

Al inhibir la vía inflamatoria tipo 2, dupilumab podría optimizar el manejo de la DA, el asma y las condiciones crónicas sinonasales* simultáneamente, abordando la desregulación subyacente a estas enfermedades y otras inflamatorias de tipo 2[25].

*Condiciones sinonasales definidas como rinitis alérgica, rinitis crónica o rinosinusitis, o pólipos nasales.
DA: dermatitis atópica.

## Bibliografía


1. Bruin-Weller M, Pink AE, Patrizi A, Giménez-Arnau AM, Agner T, Roquet-Gravy PP, *et al.* Disease burden and treatment history among adults with atopic dermatitis receiving systemic therapy: baseline characteristics of participants on the EUROSTAD prospective observational study. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(2):164-73.
2. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):46-55.
3. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1528-33.
4. Ortiz de Frutos J, Carretero G, De Lucas R, Puig S, Serra E, Gómez Castro S, Rebollo Laserna F, *et al.* Comorbidity identification and referral in atopic dermatitis: a consensus document. *J Dermatolog Treat.* 2022:1-11.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Ciqorin 100 mg cápsulas blandas EFG. [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78331/FichaTecnica_78331.html
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Adtralza 150 mg solución inyectable en jeringa precargada. [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211554002/FT_1211554002.html
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Rinvoq 15 mg comprimidos de duración prolongada. [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos de película. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1161170010/P_1161170010.html
10. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1420-32.
11. Gause WC, Wynn TA, Allen JE. Type 2 immunity and wound healing: evolutionary refinement of adaptive immunity by helminths. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(8):607-14.
12. Stott B, Lavender P, Lehmann S, Pennino D, Durham S, Schmidt-Weber CB. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):446-54.e5.
13. Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Zwingmann K, Stark H, Werfel T. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):619-25.
14. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011;2(3):110.

15. Zheng T, Oh MH, Oh SY, Schroeder JT, Glick AB, Zhu Z. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol.* 2009;129(3):742-51.

16. Chen L, Martínez O, Overbergh L, Mathieu C, Prabhakar BS, Chan LS. Early up-regulation of Th2 cytokines and late surge of Th1 cytokines in an atopic dermatitis model. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(3):375-87.

17. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):300-13.

18. Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, Van Esch J, Scott H, Van Smeden J, *et al.* TNF-α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol.* 2014;134(7):1941-50.

19. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, *et al.* Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1344-54.

20. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769-79.

21. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, *et al.* Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* 2017;171(1):217-28.e13.

22. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50.

23. Akdis CA, Arkwright PD, Brüggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, *et al.* Type 2 immunity in the skin and lungs. Allergy. 2020;75(7):1582-605.

24. Nettis E, Patella V, Lombardo C, Detoraki A, Macchia L, Di Leo E, *et al.* Efficacy of dupilumab in atopic comorbidities associated with moderate-to-severe adult atopic dermatitis. Allergy. 2020;75(10):2653-61.

25. Boguniewicz M, Beck LA, Sher L, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Blauvelt A, *et al.* Dupilumab Improves Asthma and Sinonasal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1212-23.e6.

# DUPIXENT® (dupilumab)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada. Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Dupilumab 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml). Dupilumab 300 mg solución inyectable en pluma precargada. Cada pluma precargada de un solo uso contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml). Dupilumab 200 mg solución inyectable en jeringa precargada. Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml). Dupilumab 200 mg solución inyectable en pluma precargada. Cada pluma precargada de un solo uso contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml). Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano producido por tecnología de ADN recombinante en las células de Ovario de Hámster Chino (OHC). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable (inyectable). Solución estéril transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido, sin partículas visibles, con un pH de aproximadamente 5,9. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada. Dermatitis atópica. *Adultos y adolescentes*. Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico. *Niños de 6 a 11 años*. Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico. Asma. *Adultos y adolescentes*. Dupixent está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento. *Niños de 6 a 11 años*. Dupixent está indicado en niños de 6 a 11 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis medias a altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN). Dupixent está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad. Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada. Dermatitis atópica. *Adultos y adolescentes*. Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico. *Niños de 6 a 11 años*. Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico. Asma. *Adultos y adolescentes*. Dupixent está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento. *Niños de 6 a 11 años*. Dupixent está indicado en niños de 6 a 11 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis medias a altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento. **Posología y forma de administración**. Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada. El tratamiento se debe iniciar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado dupilumab (ver sección Indicaciones terapéuticas). Posología. *Dermatitis atópica*. *Adultos*. La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea. *Adolescentes (de 12 a 17 años)*. La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adolescentes de 12 a 17 años se especifica en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica**

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis posteriores (cada dos semanas) |
|---|---|---|
| menos de 60 kg | 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg o más | 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) | 300 mg |

*Niños de 6 a 11 años*. La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 2.

**Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica**

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis posteriores |
|---|---|---|
| 15 kg a menos de 60 kg | 300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15 | 300 mg cada 4 semanas (C4S)*, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15 |
| 60 kg o más | 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) | 300 mg cada dos semanas (C2S) |

* La dosis se puede aumentar a 200 mg C2S en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico.

Dupilumab se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con dupilumab se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito. *Asma*. *Adultos y adolescentes*. La dosis recomendada de dupilumab para adultos y adolescentes (a partir de 12 años) es: • Para pacientes con asma grave y que toman corticosteroides orales o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida grave con poliposis nasal, una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea. • Para el resto de pacientes, una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg), seguida de 200 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea. *Niños de 6 a 11 años*. La dosis recomendada de dupilumab para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 3.

**Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con asma**

| Peso corporal | Dosis inicial y posteriores |
|---|---|
| 15 kg a menos de 30 kg | 100 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S) |
| 30 kg a menos de 60 kg | 200 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S) |
| 60 kg o más | 200 mg cada dos semanas (C2S) |

Para pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma y dermatitis atópica comórbida grave, según la indicación aprobada, se debe seguir la dosis recomendada en la Tabla 2. Los pacientes que reciben corticosteroides orales concomitantes pueden reducir su dosis de esteroides una vez que se produce una mejora clínica con dupilumab. Las reducciones de esteroides se deben realizar gradualmente (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. Se debe considerar la necesidad de un tratamiento continuo al menos durante un año, según lo determine la evaluación del médico sobre el nivel de control del asma del paciente. *Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)*. La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg seguida de 300 mg cada dos semanas. Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para la RSCcPN. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 24 semanas. Dosis olvidada. Si se ha olvidado una dosis, la dosis se debe administrar tan pronto como sea posible. A continuación, la dosificación se debe seguir según la pauta establecida. Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. *Insuficiencia renal*. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave. *Insuficiencia hepática*. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática. *Peso corporal*. No se recomienda un ajuste de dosis según el peso corporal en pacientes con asma a partir de 12 años o en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN. *Población pediátrica*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con dermatitis atópica menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con un peso corporal < 15 kg. No hay datos disponibles. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con asma grave menores de 6 años. No hay datos disponibles. RSCcPN normalmente no aparece en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con RSCcPN menores de 18 años. No hay datos disponibles. Forma de administración. Vía subcutánea. La pluma precargada de dupilumab no está diseñada para su uso en niños menores de 12 años. Para niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica y/o asma, la jeringa precargada de dupilumab es la presentación adecuada para su administración a esta población. Dupilumab se administra por inyección subcutánea en el muslo o abdomen, evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo. Si alguien le administra la inyección, también

se puede usar la parte superior del brazo. Para la dosis inicial de 600 mg, administrar dos inyecciones consecutivas de 300 mg en diferentes lugares de inyección. Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada inyección. No se debe inyectar dupilumab en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices. Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar dupilumab o bien se lo puede administrar el cuidador. Se debe asegurar que los pacientes y/o cuidadores reciben la formación adecuada sobre la preparación y administración de dupilumab antes de su uso de acuerdo con las Instrucciones de Uso (IDU) al final del prospecto. Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada. El tratamiento se debe iniciar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado dupilumab (ver sección Indicaciones terapéuticas). Posología. *Dermatitis atópica*. *Adultos*. La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea. *Adolescentes (de 12 a 17 años)*. La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adolescentes de 12 a 17 años se especifica en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica**

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis posteriores (cada dos semanas) |
|---|---|---|
| menos de 60 kg | 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg o más | 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) | 300 mg |

*Niños de 6 a 11 años*. La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 2.

**Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica**

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis posteriores |
|---|---|---|
| 15 kg a menos de 60 kg | 300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15 | 300 mg cada 4 semanas (C4S)*, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15 |
| 60 kg o más | 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) | 300 mg cada dos semanas (C2S) |

* La dosis se puede aumentar a 200 mg C2S en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico.

Dupilumab se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con dupilumab se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito. *Asma*. *Adultos y adolescentes*. La dosis recomendada de dupilumab para adultos y adolescentes (a partir de 12 años) es: • Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg), seguida de 200 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea. • Para pacientes con asma grave y que toman corticosteroides orales o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida grave con poliposis nasal, una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea. *Niños de 6 a 11 años*. La dosis recomendada de dupilumab para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 3.

**Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con asma**

| Peso corporal | Dosis inicial y posteriores |
|---|---|
| 15 kg a menos de 30 kg | 100 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S) |
| 30 kg a menos de 60 kg | 200 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S) |
| 60 kg o más | 200 mg cada dos semanas (C2S) |

Para pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma y dermatitis atópica comórbida grave, según la indicación aprobada, se debe seguir la dosis recomendada en la Tabla 2. Los pacientes que reciben corticosteroides orales concomitantes pueden reducir su dosis de esteroides una vez que se produce una mejora clínica con dupilumab. Las reducciones de esteroides se deben realizar gradualmente (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. Se debe considerar la necesidad de un tratamiento continuo al menos durante un año, según lo determine la evaluación del médico sobre el nivel de control del asma del paciente. Dosis olvidada. Si se ha olvidado una dosis, la dosis se debe administrar tan pronto como sea posible. A continuación, la dosificación se debe seguir según la pauta establecida. Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. *Insuficiencia renal*. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave. *Insuficiencia hepática*. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática. *Peso corporal*. No se recomienda un ajuste de dosis según el peso corporal en pacientes con asma a partir de 12 años o en adultos con dermatitis atópica. *Población pediátrica*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con dermatitis atópica menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con un peso corporal < 15 kg. No hay datos disponibles. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con asma grave menores de 6 años. No hay datos disponibles. Forma de administración. Vía subcutánea. La pluma precargada de dupilumab no está diseñada para su uso en niños menores de 12 años. Para niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica y/o asma, la jeringa precargada de dupilumab es la presentación adecuada para su administración a esta población. Dupilumab se administra por inyección subcutánea en el muslo o abdomen, evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo. Si alguien le administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo. Para la dosis inicial de 400 mg, administrar dos inyecciones consecutivas de 200 mg en diferentes lugares de inyección. Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada inyección. No se debe inyectar dupilumab en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices. Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar dupilumab o bien se lo puede administrar el cuidador. Se debe asegurar que los pacientes y/o cuidadores reciben la formación adecuada sobre la preparación y administración de dupilumab antes de su uso de acuerdo con las Instrucciones de Uso (IDU) al final del prospecto. **Contraindicaciones**. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Trazabilidad. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Exacerbaciones agudas de asma. No se debe usar dupilumab para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. No se debe usar dupilumab para tratar el broncoespasmo agudo o la crisis asmática. Corticosteroides. No se deben interrumpir bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados tras iniciar el tratamiento con dupilumab. Las reducciones en la dosis de corticosteroide, si es apropiado, deben ser graduales y se deben realizar bajo la supervisión directa de un médico. La reducción de la dosis de corticosteroide se puede asociar con síntomas sistémicos de retirada y/o desenmascarar situaciones previamente suprimidas por la terapia corticosteroide sistémica. Los biomarcadores de la inflamación de tipo 2 se pueden suprimir con el uso de corticosteroides sistémicos. Esto se debe tener en cuenta para determinar el estado tipo 2 en pacientes que toman corticosteroides orales. Hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica (inmediata o retardada), se debe suspender inmediatamente la administración de dupilumab e iniciar un tratamiento apropiado. Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero. Han ocurrido reacciones anafilácticas y de angioedema desde minutos después de la inyección de dupilumab hasta siete días después de la misma (ver sección Reacciones adversas). Enfermedades eosinofílicas. Se han notificado casos de neumonía eosinofílica y casos de vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) en pacientes adultos tratados con dupilumab que participaron en el programa de desarrollo del asma. Se han notificado casos de vasculitis compatible con GEPA con dupilumab y placebo en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. Los médicos deben estar atentos a la erupción vasculítica, el empeoramiento de los síntomas pulmonares, las complicaciones cardíacas y/o neuropatía que se presenten en sus pacientes con eosinofilia. Los pacientes que reciben tratamiento para el asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, enfermedades que a menudo se tratan con terapia con corticosteroides sistémicos. Estos acontecimientos generalmente, pero no siempre, se pueden asociar con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Infección helmíntica. Los pacientes con infecciones helmínticas conocidas se excluyeron de la participación en los estudios clínicos. Dupilumab puede influir en la respuesta inmune contra las infecciones helmínticas mediante la inhibición de la señalización de IL-4/IL-13. Antes de iniciar el tratamiento con dupilumab, se debe tratar a los pacientes con infecciones helmínticas previas. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento con dupilumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir el tratamiento con dupilumab hasta que se resuelva la infección. Se notificaron casos de enterobiasis en niños de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo del asma pediátrico (ver sección Reacciones adversas). Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis. Se han notificado acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis con dupilumab, principalmente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes notificaron alteraciones visuales (p. ej. visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis (ver sección Reacciones adversas). Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen la aparición o el empeoramiento de nuevos síntomas oculares a su profesional sanitario. Los pacientes tratados con dupilumab que desarrollan conjuntivitis que no se resuelve tras el tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieren queratitis, se deben someter a un examen oftalmológico, según corresponda (ver sección Reacciones adversas). Pacientes con dermatitis atópica o RSCcPN con asma comórbida. Los pacientes que reciben dupilumab para la dermatitis atópica de moderada a grave o RSCcPN grave y que también tienen asma comórbida no deben ajustar o interrumpir sus tratamientos de asma sin consultar con sus médicos. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con asma comórbida después de la interrupción de dupilumab. Vacunaciones. Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con dupilumab, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna TdaP y la vacuna meningocócica de polisacárido (ver sección Interacción con otros

medicamentos y otras formas de interacción). Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con dupilumab. Contenido en sodio. Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 300 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio". Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 200 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio". **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Las respuestas inmunes a la vacunación se evaluaron en un estudio en el que los pacientes con dermatitis atópica se trataron una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, los pacientes fueron vacunados con una vacuna Tdap (dependiente de células T), y una vacuna meningocócica de polisacárido (independiente de células T) y las respuestas inmunes se evaluaron 4 semanas más tarde. Las respuestas de anticuerpos tanto para la vacuna contra el tétanos como para la vacuna meningocócica de polisacárido fueron similares en los pacientes tratados con dupilumab y los tratados con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas muertas y dupilumab en el estudio. Por lo tanto, los pacientes que reciben dupilumab pueden recibir simultáneamente vacunas inactivadas o muertas. Para información sobre vacunas vivas ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo. En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética (FC) de los sustratos del CYP. Los datos recogidos de este estudio no indicaron efectos clínicamente relevantes de dupilumab sobre la actividad del CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9. No se espera un efecto del dupilumab en la FC de los medicamentos administrados conjuntamente. Según el análisis de la población, los medicamentos frecuentemente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Hay datos limitados relativos al uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Solamente se debe utilizar dupilumab durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Lactancia. Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dupilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de dupilumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgia, herpes oral y eosinofilia. Se han notificado casos raros de enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero, reacción anafiláctica y queratitis ulcerosa (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Tabla de reacciones adversas. Dupilumab se estudió en 12 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN. En los estudios controlados pivotales participaron 4.206 pacientes que recibieron dupilumab y 2.326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado. En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y/o ámbito poscomercialización según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 4: Lista de reacciones adversas**

| Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA | Frecuencia | Reacción Adversa |
|---|---|---|
| *Infecciones e infestaciones* | Frecuentes | Conjuntivitis*<br>Herpes oral* |
| *Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Frecuentes | Eosinofilia |
| *Trastornos del sistema inmunológico* | Poco frecuentes<br>Raras | Angioedema#<br>Reacción anafiláctica<br>Enfermedad del suero<br>Reacción tipo enfermedad del suero |
| *Trastornos oculares* | Frecuentes<br>Poco frecuentes<br><br><br><br>Raras | Conjuntivitis alérgica*<br>Queratitis*#<br>Blefaritis*†<br>Prurito ocular*†<br>Ojo seco*†<br>Queratitis ulcerosa*†# |
| *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo* | Poco frecuentes | Erupción facial# |
| *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo* | Frecuentes | Artralgia# |
| *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración* | Frecuentes | Reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón) |

*Los trastornos oculares y el herpes oral se produjeron predominantemente en los estudios de dermatitis atópica.
†Las frecuencias para prurito ocular, blefaritis y ojo seco fueron frecuentes y la queratitis ulcerosa fue poco frecuente en los estudios de dermatitis atópica.
#A partir de informes de poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. *Hipersensibilidad*. Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero después de la administración de dupilumab (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis*. La conjuntivitis y queratitis se produjeron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab en comparación con placebo en los estudios de dermatitis atópica. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se fueron recuperando durante el período de tratamiento. En el estudio de dermatitis atópica OLE a largo plazo (AD-1225) a 3 años, las tasas respectivas de conjuntivitis y queratitis se mantuvieron similares a las del grupo de dupilumab en los estudios de dermatitis atópica controlados con placebo. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo. Entre los pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue mayor en dupilumab que en placebo, aunque menor que la observada en pacientes con dermatitis atópica. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Eccema herpético*. En los estudios con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica en adultos de 16 semanas de duración, se notificó eccema herpético en < 1% de los pacientes en los grupos de dupilumab y en < 1% de los pacientes en el grupo placebo. En el estudio de dupilumab + CET de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas de duración, se notificó eccema herpético en el 0,2% de los pacientes en el grupo de dupilumab + CET y en el 1,9% de los pacientes en el grupo placebo + CET. Estas tasas se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225). *Eosinofilia*. Los pacientes tratados con dupilumab tuvieron un mayor aumento inicial medio respecto al inicio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron hasta cerca de los niveles basales durante el tratamiento del estudio y regresaron al valor basal durante el estudio de seguridad de extensión abierto para el asma (TRAVERSE). Los niveles medios de eosinófilos en sangre disminuyeron por debajo del valor basal en la semana 20 y se mantuvieron hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225). Se notificaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/µl) en < 2% de los pacientes tratados con dupilumab y en < 0,5% en los pacientes tratados con placebo (estudios SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 y SINUS-52) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Infecciones*. En los estudios clínicos con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica en adultos de 16 semanas de duración, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5% de los pacientes tratados con dupilumab. En el estudio CHRONOS de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 0,6% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2% de los pacientes tratados con dupilumab. Las tasas de infecciones graves se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225). No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo. No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de RSCcPN. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y el 1,3% de los pacientes tratados con placebo. *Inmunogenicidad*. Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab. Las respuestas de los anticuerpos-antifármaco (AAF) no afectaron por lo general a la exposición, seguridad o eficacia de dupilumab. Aproximadamente el 5% de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron dupilumab 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron AAF a dupilumab; aproximadamente el 2% mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 2% presentaron anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 200 mg C2S o 300 mg C4S durante 16 semanas y pacientes (de 6 a 11 años) con asma que recibieron dupilumab 100 mg C2S o 200 mg C2S durante 52 semanas. Se observaron respuestas AAF similares en pacientes adultos con dermatitis atópica tratados con dupilumab hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225). Aproximadamente el 16% de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 300 mg o 200 mg C2S durante 16 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 3% mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 5% presentaron anticuerpos neutralizantes. Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron dupilumab 200 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 4% mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 4% presentaron anticuerpos neutralizantes. Independientemente

de la edad o población, aproximadamente del 2% al 4% de los pacientes en los grupos placebo fueron positivos para anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 2% mostraron respuesta AAF persistente y aproximadamente el 1% presentaron anticuerpos neutralizantes. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron dupilumab a las pautas posológicas autorizadas presentó títulos elevados de respuestas AAF que se asociaron con una exposición y eficacia reducidas. Además, un paciente presentó la enfermedad del suero, y otro una reacción tipo enfermedad del suero (< 0,1%), que se asociaron a títulos elevados de AAF (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Población pediátrica. *Dermatitis atópica*. La seguridad de dupilumab se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de dupilumab en estos pacientes seguido hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos con dermatitis atópica. *Asma*. Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST de 52 semanas. El perfil de seguridad observado fue similar al de los adultos. La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en 89 pacientes adolescentes que se incluyeron en un estudio de extensión abierto con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos hasta 96 semanas. El perfil de seguridad de dupilumab en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotales de asma de hasta 52 semanas de tratamiento. En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave (VOYAGE), se notificó la reacción adversa adicional de enterobiasis en el 1,8% (5 pacientes) en los grupos de dupilumab y en ninguno en el grupo placebo. Todos los casos de enterobiasis fueron de leves a moderados y los pacientes se recuperaron con tratamiento antihelmíntico sin interrupción del tratamiento con dupilumab. En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave, se notificó eosinofilia (eosinófilos en sangre ≥ 3000 células/µl o que el investigador consideró un acontecimiento adverso) en el 6,6% de los grupos de dupilumab y el 0,7% en el grupo de placebo. La mayoría de los casos de eosinofilia fueron de leves a moderados y no se asociaron con síntomas clínicos. Estos casos fueron transitorios, disminuyeron con el tiempo y no provocaron la interrupción del tratamiento con dupilumab. Seguridad a largo plazo. *Dermatitis atópica*. El perfil de seguridad de dupilumab + CET (CHRONOS) en pacientes adultos con dermatitis atópica hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16. La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 6 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de dupilumab en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en los estudios AD-1526 y AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab observado en niños y adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica. En un estudio de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés), multicéntrico de fase 3 (AD-1225), se evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de dupilumab en 2 677 adultos con DA de moderada a grave expuestos a dosis semanales de 300 mg (99,7%), incluidos 347 que completaron al menos 148 semanas del estudio. El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta 3 años fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de dupilumab observado en estudios controlados. *Asma*. El perfil de seguridad de dupilumab en el estudio de seguridad a largo plazo de 96 semanas (TRAVERSE) fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotales de asma de hasta 52 semanas de tratamiento. *RSCcPN*. El perfil de seguridad de dupilumab en adultos con RSCcPN hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **Sobredosis.** No hay tratamiento específico para la sobredosis con dupilumab. En caso de sobredosis, controlar al paciente por cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** arginina hidrocloruro, histidina, polisorbato 80 (E433), acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial (E260), sacarosa, agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **Periodo de validez.** 3 años. Si es necesario, las jeringas precargadas o las plumas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 ºC por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 ºC. Si el envase necesita sacarse de la nevera de forma permanente, se debe registrar la fecha de retirada de la nevera en el envase exterior. Después de sacarlo de la nevera, Dupixent se debe utilizar en los 14 días siguientes o desechar. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. **Naturaleza y contenido del envase.** Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. Solución de 2 ml en una jeringa precargada de vidrio transparente siliconizado tipo 1 con protector de aguja, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2"). Tamaño de envase: • 2 jeringas precargadas. Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada. Solución de 2 ml en una jeringa de vidrio transparente siliconizado tipo 1 en una pluma precargada, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2"). Tamaño de envase: • 2 plumas precargadas. Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada. Solución de 1,14 ml en una jeringa precargada de vidrio transparente siliconizado tipo 1 con protector de aguja, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2"). Tamaño de envase: • 2 jeringas precargadas. Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada. Solución de 1,14 ml en una jeringa de vidrio transparente siliconizado tipo 1 en una pluma precargada, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2"). Tamaño de envase: • 2 plumas precargadas. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada. Después de retirar la jeringa precargada o la pluma precargada de 300 mg de la nevera, se debe permitir alcanzar la temperatura ambiente hasta 25 ºC esperando 45 minutos antes de inyectar Dupixent. Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada. Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada. Después de retirar la jeringa precargada o la pluma precargada de 200 mg de la nevera, se debe permitir alcanzar la temperatura ambiente hasta 25 ºC esperando 30 minutos antes de inyectar Dupixent. La jeringa precargada o la pluma precargada no se debe exponer al calor o a la luz solar directa y no se debe agitar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Después de usar, ponga la jeringa precargada o la pluma precargada en un contenedor para desechar objetos punzantes y debe deshacerse de él de acuerdo con la normativa local. No reciclar el contenedor. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** sanofi-aventis groupe. 54, rue La Boétie, 75008 Paris, France. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/17/1229/006 Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. EU/1/17/1229/018 Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada. EU/1/17/1229/010 Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada. EU/1/17/1229/014 Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 26 septiembre 2017. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2022. **Representante local:** sanofi-aventis, S.A. C/Josep Pla, nº 2 - 08019 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:**

Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada – 2 jeringas precargadas de 2 ml con protector de aguja (CN 718735.6): PVP notificado: 1.267,45 €, PVP IVA notificado: 1.318,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por SNS. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*

Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada – 2 plumas precargadas de 2 ml (CN 727471.1): PVP notificado: 1.267,45 €, PVP IVA notificado: 1.318,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por SNS. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*

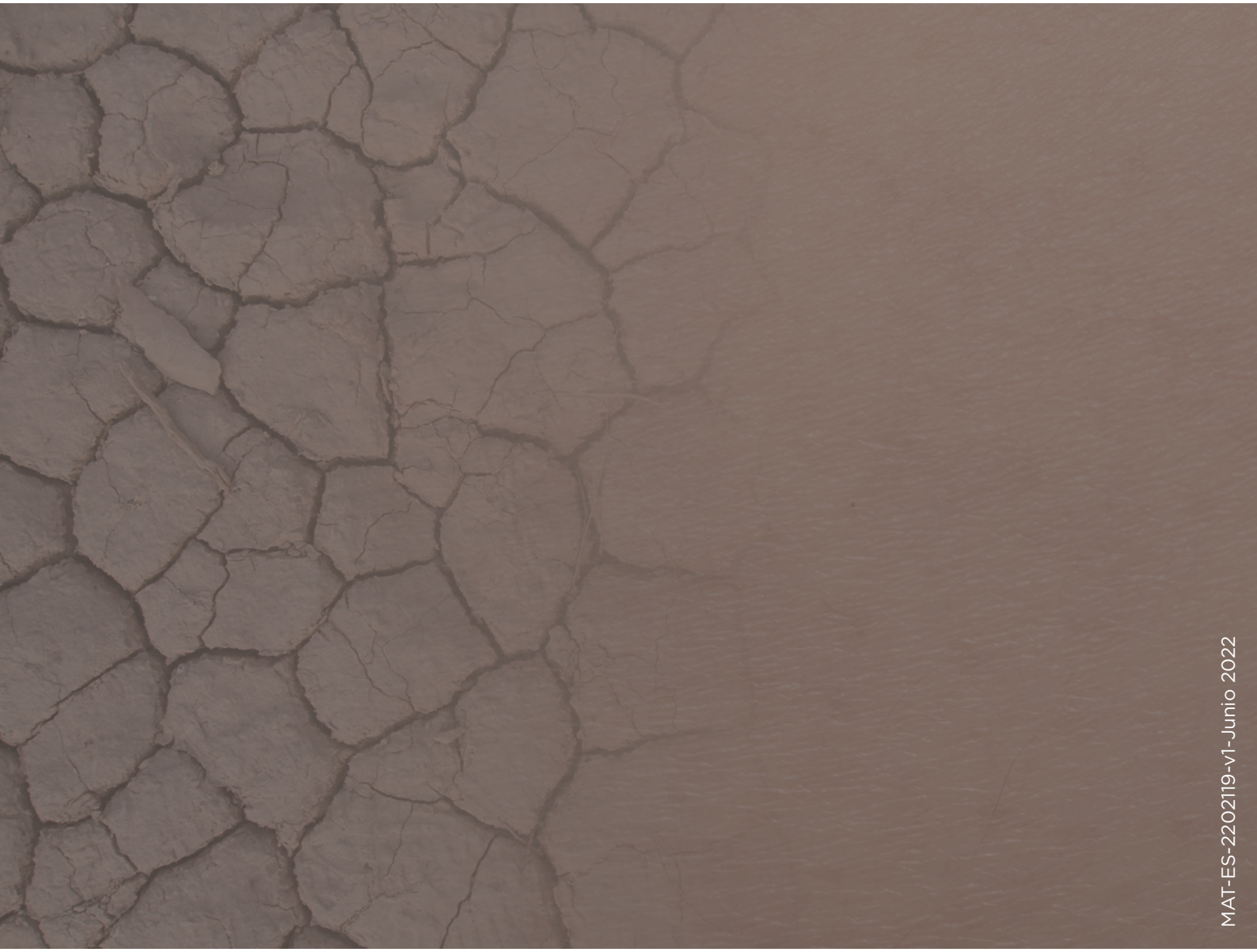
Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada – 2 jeringas precargadas de 1,14 ml (CN 727309.7): PVP notificado: 1.267,45 €, PVP IVA notificado: 1.318,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por SNS. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*

Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada – 2 plumas precargadas de 1,14 ml (CN 727310.3): PVP notificado: 1.267,45 €, PVP IVA notificado: 1.318,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por SNS. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*

**CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**

Dupixent está financiado en España para las siguientes indicaciones:
- Dermatitis atópica grave en pacientes adultos, adolescentes y niños (de 6 a 11 años)
- Asma grave no controlada en mayores de 12 años

Dupixent no está financiado en España para la siguiente indicación:
- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)



MAT-ES-2202119-v1-Junio 2022

sanofi